

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Dimethylfumarat (neues Anwendungsgebiet: schubförmig
remittierende Multiple Sklerose, ≥ 13 Jahre))

Vom 18. Januar 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	17
4.	Verfahrensablauf	17
5.	Beschluss	19
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	24
B.	Bewertungsverfahren	27
1.	Bewertungsgrundlagen	27
2.	Bewertungsentscheidung	27
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	27
2.2	Nutzenbewertung	27
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	28
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	29
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	35
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	36
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	36
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	38
5.1	Stellungnahme der Biogen GmbH	38
5.2	Stellungnahme der Merck Healthcare Germany GmbH	68

5.3	Stellungnahme von Prof. Dr. med. Ralf Gold	72
5.4	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	75
5.5	Stellungnahme von Prof. Dr. med. Simon Faissner	78
5.6	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	82
5.7	Stellungnahme des Krankheitsbezogenen Kompetenznetzwerkes Multiple Sklerose (KKNMS e.V.)	86
5.8	Stellungnahme von Prof. Dr. Peter Huppke.....	91
D.	Anlagen.....	93
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	93
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	108

A. Tragende Gründe und Beschluss

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-Liste (Lauer-Liste) 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)¹ 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) 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 Methoden² 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:

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.

¹ 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.

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.

2.1.1 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder und Jugendliche von ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 Vorthherapie 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 ≥ 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)³ 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 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.

2.1.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dimethylfumarat wie folgt bewertet:

3 https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/avonex-h-c-102-ii-0193-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Für Kinder und Jugendliche von ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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.

2.1.3 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.

2.1.4 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 (≥ 13 Jahre bis < 18 Jahre statt ≥ 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

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 ≥ 13 Jahre < 14 Jahre: 52,4 kg).⁴ 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:

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dimethylfumarat	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
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

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dimethylfumarat	240 mg	480 mg	2 x 240 mg	365	730 x 240 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
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
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dimethylfumarat	168 HKM	2 748,58 €	2,00 €	153,68 €	2 592,90 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
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 €
Abkürzungen: HKM = Magensaftresistente Hartkapsel; FER = Fertigspritzen; FTA = Filmtabletten; PLI= Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung					

Stand Lauer-Tab: 1. Januar 2024

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 Unternehmen. 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 ≥ 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

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
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

5. Beschluss

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, ≥ 13 Jahre)

Vom 18. Januar 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Januar 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. Dezember 2023 (BAnz AT 14.02.2024 B7) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat gemäß dem Beschluss vom 16. März 2018 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Dimethylfumarat

Beschluss vom: 18. Januar 2024

In Kraft getreten am: 18. Januar 2024

BAnz AT 23.02.2024 B1

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 13. Mai 2022):

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. Januar 2024):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder und Jugendliche von ≥ 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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dimethylfumarat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Kinder und Jugendliche von ≥ 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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Kinder und Jugendliche von ≥ 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

ca. 350 bis 1 200 Patientinnen und Patienten

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

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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder und Jugendliche von ≥ 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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dimethylfumarat	11 266,77 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Glatirameracetat	13 121,18 €
Interferon- β 1b	18 484,34 €
Teriflunomid	6 944,91 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabaxe: 1. Januar 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Kinder und Jugendliche von ≥ 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.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 18. Januar 2024 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Juli 2024 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. Januar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Freitag, 23. Februar 2024
BAnz AT 23.02.2024 B1
Seite 1 von 3

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses 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, ≥ 13 Jahre)**

Vom 18. Januar 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Januar 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. Dezember 2023 (BAnz AT 14.02.2024 B7) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat gemäß dem Beschluss vom 16. März 2018 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Dimethylfumarat

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 13. Mai 2022):

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. Januar 2024):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder und Jugendliche von ≥ 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
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dimethylfumarat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Kinder und Jugendliche von ≥ 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 PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einem qualifizierten elektronischen Siegel versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
Ø: Es liegen keine Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Kinder und Jugendliche von ≥ 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

ca. 350 bis 1 200 Patientinnen und Patienten

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/tecfigera-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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder und Jugendliche von ≥ 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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dimethylfumarat	11 266,77 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Glatirameracetat	13 121,18 €
Interferon- β 1b	18 484,34 €
Teriflunomid	6 944,91 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Kinder und Jugendliche von ≥ 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.



Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 18. Januar 2024 in Kraft.
 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Juli 2024 befristet.
- Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. Januar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 10. Juni 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Dimethylfumarat eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. Oktober 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dimethylfumarat (Neues Anwendungsgebiet: schubförmig remittierende Multiple Sklerose, ≥ 13 Jahre)

Steckbrief	Fristen
<ul style="list-style-type: none">• Wirkstoff: Dimethylfumarat• Handelsname: Tecfidera• Therapeutisches Gebiet: Multiple Sklerose (Krankheiten des Nervensystems)• Pharmazeutischer Unternehmer: Biogen GmbH	<ul style="list-style-type: none">• Beginn des Verfahrens: 15.07.2023• Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens: 16.10.2023• Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.11.2023• Beschlussfassung: Mitte Januar 2024• Verfahrensstatus: Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-06-15-D-829)

Modul 1

(PDF 617,38 kB)

Modul 2

(PDF 344,35 kB)

Modul 3B

(PDF 941,10 kB)

Modul 4B

(PDF 6,32 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4B

(PDF 22,68 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 996,30 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Dimethylfumarat (Tecfidera)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Kinder und Jugendliche von ≥ 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:

- Interferon- β 1a oder Interferon- β 1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus

Stand der Information: Februar 2022

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Bera-

tungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.10.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,43 MB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 164,49 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahme- verfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.11.2023
 - Mündliche Anhörung: 27.11.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 20.11.2023 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum 06.11.2023 elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Dimethylfumarat - 2022-06-15-D-829*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 37,34 kB)

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 27.11.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 20.11.2023 unter nutzenbewertung35a@gba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Januar 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

- Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Dimethylfumarat (Neues Anwendungsgebiet: schubförmig remittierende Multiple Sklerose, 13 – 17 Jahre) – Wiederaufnahme eines Verfahrens zur Nutzenbewertung

Beschlussdatum: 06.07.2023

Inkrafttreten: 06.07.2023

Beschluss veröffentlicht: [BANz AT 01.08.2023 B6](#)

Beschlusstext

(PDF 711,34 kB)

Tragende Gründe zum Beschluss

(PDF 151,19 kB)

[Details zu diesem Beschluss](#)

- Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Dimethylfumarat (Neues Anwendungsgebiet: schubförmig remittierende Multiple Sklerose, 13 – 17 Jahre) – Aussetzung des Verfahrens der Nutzenbewertung

Beschlussdatum: 16.06.2022

Inkrafttreten: mit Beschlussdatum

Beschlusstext

(PDF 155,54 kB)

Tragende Gründe zum Beschluss

(PDF 106,29 kB)

[Details zu diesem Beschluss](#)

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.05.2014 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.10.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

Letzte Änderungen | **als RSS-Feed** ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27. November 2023 um 13:30 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Dimethylfumarat

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Biogen GmbH	06.11.2023
Merck Healthcare Germany GmbH	26.10.2023
Prof. Dr. Gold, St. Josef Krankenhaus, Abteilung für Neurologie, Ruhr-Universität Bochum	02.11.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.11.2023
Prof. Dr. Faissner, Leiter Studienambulanz Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum	06.11.2023
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	06.11.2023
Krankheitsbezogenes Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose (KKNMS e.V.)	06.11.2023
Prof. Dr. Peter Huppke, Universitätsmedizin Jena, Klinik für Neuropädiatrie	27.11.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Biogen GmbH						
Fr. Henning	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Patel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Röseler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Schneller	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Merck Healthcare Germany GmbH						
Fr. Giesl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Unsorg	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. Faissner, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum						
Hr. Prof. Dr. Faissner	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Fr. Cramer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Henke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Krankheitsbezogenes Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose (KKNMS e.V.)						
Hr. Prof. Dr. Mäurer	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Prof. Dr. Peter Huppke, Universitätsmedizin Jena, Klinik für Neuropädiatrie						
Hr. Prof. Dr. Huppke	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Biogen GmbH

Datum	06. November 2023
Stellungnahme zu	Dimethylfumarat (Tecfidera)
Stellungnahme von	Biogen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG, Dossiernummer 2022-06-15-D-829, IQWiG-Berichte – Nr. 1657) für den Wirkstoff Dimethylfumarat wurde am 16.10.2023 veröffentlicht.</p> <p>Dimethylfumarat (DMF) ist für das folgende Anwendungsgebiet zugelassen: „Kinder und Jugendliche von ≥ 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 hoch aktiv ist“ [1].</p> <p>Multiple Sklerose (MS) ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Sie tritt in der Regel im 2. bis 4. Lebensjahrzehnt auf, bei etwa 3 bis 5 % der Fälle jedoch bereits vor dem 17. Lebensjahr (pädiatrische MS).</p> <p>Im Wesentlichen handelt es sich bei der pädiatrischen MS und der MS im Erwachsenenalter (adulte MS) um die gleiche Erkrankung, die jedoch hinsichtlich klinischer Symptome, Verlauf und Therapie altersabhängige Besonderheiten aufweist. Zum Beispiel zeigt sich ein deutlicher Geschlechterunterschied erst nach der Pubertät, während zuvor beide Geschlechter gleichermaßen betroffen sind [2].</p> <p>Bei einer schubförmigen MS, der die allermeisten pädiatrischen MS-Patient*innen zugeordnet werden, treten Schübe mit mono- oder multifokaler klinischer Symptomatik auf, die sich innerhalb von einigen Wochen vollständig oder unvollständig zurückbildet.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die meisten pädiatrischen Patient*innen mit MS zeigen die gleichen Symptome wie erwachsene RRMS-Patient*innen, wobei die Entzündungsherde sich entweder allein oder in Kombination in der Sehbahn, im Hirnstamm, im Kleinhirn oder im Rückenmark befinden können. Es fällt auf, dass eine Beteiligung des Hirnstamms bei pädiatrischen Formen der MS beim ersten Schub häufiger auftritt als bei erwachsenen MS-Patient*innen. Im Vergleich zur MS mit Krankheitsbeginn im Erwachsenenalter sind häufige Schübe in den ersten Jahren nach Beginn der Erkrankung bei pädiatrischer MS charakteristisch, was zu einer höheren jährlichen Schubrate bei pädiatrischer MS im Vergleich zur adulten MS führt [3].</p> <p>Biogen leitet einen klinisch relevanten beträchtlichen Zusatznutzen für Dimethylfumarat basierend auf der direkt vergleichenden Evidenz aus der randomisierten, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie CONNECT ab. Im Rahmen dieser Stellungnahme zur Nutzenbewertung durch das IQWiG nimmt Biogen zu den folgenden Punkten Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Umsetzung des ITT-Prinzips • Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauern • Begründung der Patientenrelevanz der Endpunkte „Zeit bis zum 1. Schub“ und „Verbesserung der Behinderung“ • Auswertung der Sicherheitsendpunkte. 	<p>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.</p> <p>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 ≥ 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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 31 Z. 31	<p>Keine Unsicherheiten durch die Anwendung der (mITT)-Population</p> <p><i>„Für die vom pU vorgelegten Auswertungen bleibt unklar, ob das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Von den in die Studie CONNECT eingeschlossenen Kindern und Jugendlichen brachen 6 die Studie nach Randomisierung und noch vor der 1. Dosis der Studienmedikation ab (5 Kinder und Jugendliche im Kontrollarm und 1 im Interventionsarm). [...] Für die Nutzenbewertung ergibt sich eine Unsicherheit hinsichtlich der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips, die bei der Einschätzung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt wird (siehe Abschnitt I 4.2).“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzens von DMF stützt sich auf die randomisierte CONNECT-Studie (109MS306).</p> <p>Im ersten Teil der CONNECT-Studie wurden insgesamt 156 Patient*innen randomisiert (79 Patient*innen in der DMF-Gruppe und 77 Patient*innen in der IFN β-1a-Gruppe). Von diesen Patient*innen erhielten 150 mindestens eine Dosis der Studienmedikation, wobei 78 Patient*innen DMF und 72</p>	<p>Die Ausführungen und ergänzenden Angaben des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patient*innen IFN β-1a erhielten. Da die derzeitige Zulassung von DMF nur Patient*innen ab dem 13. Lebensjahr einschließt, werden nur die Studienergebnisse für diese Altersgruppe berücksichtigt, und alle Patient*innen, die jünger als 13 Jahre sind (7 Patient*innen im DMF-Arm und 8 Patient*innen im IFN β-1a-Arm), wurden gemäß den geltenden Anwendungsrichtlinien ausgeschlossen.</p> <p>Es gab mehr randomisierte Patient*innen in der IFN β-1a-Gruppe (5 Patient*innen), die keine Studienmedikation aufgrund von Studienabbruch erhielten, im Vergleich zur DMF-Gruppe (1 Patient*in). Alle 6 Kinder und Jugendliche fallen in die Altersgruppe der bewertungsrelevanten Teilpopulation [4; 5]. Für diese Patient*innen fand keine Erhebung von patientenrelevanten Endpunkten zu Baseline statt, weil keine weiteren Studienvisiten im Anschluss folgten. Eine Imputation würde voraussichtlich den IFN β-1a-Arm im Vergleich zu DMF durch den höheren Anteil der Patient*innen ohne Werte schlechterstellen, wodurch DMF bevorteilt werden würde. Aus diesem Grund wurden konservativ zugunsten von IFN β-1a in den Auswertungen im vorliegenden Dossier die 6 Patient*innen, die randomisiert, aber keine Studienmedikation erhielten, nicht einbezogen.</p> <p>Die zu bewertende Patientenpopulation, die in vorliegenden Nutzenbewertungsdossier dargestellt ist, umfasst daher</p>	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patient*innen mit RRMS im Alter von mindestens 13 Jahren, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (N = 135). Diese Population wird daher im vorliegenden Dossier als "modified Intention-to-treat (mITT)-Population" bezeichnet. In die Studie wurden 71 Patient*innen dem DMF-Arm und 64 Patient*innen dem IFN β-1a-Arm randomisiert.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eine Verzerrung der Ergebnisse ist durch die Anwendung der mITT-Population eher ausgeschlossen worden, als dass es wie vom IQWiG vermutet, eine Unsicherheit schafft. In jedem Fall begünstigt das konservative Vorgehen die Auswertungen für den IFN β-1a-Arm. Es ergeben sich keine Unsicherheiten bei der Bewertung des Verzerrungspotentials durch die Anwendung der mITT-Population.</p>	
S. 20 Z. 22 S.32 Z. 28	<p>Fehlende Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauern für die relevante Teilpopulation führen nicht zu einem höheren Verzerrungspotential</p> <p><i>Daher wird für diese Population, basierend auf den verfügbaren Angaben für die Gesamtpopulation, davon ausgegangen, dass – wie auch in der Gesamtpopulation – ausreichend vergleichbare Behandlungsdauern bzw. Beobachtungsdauern vorliegen. Damit</i></p>	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>sind die Auswertungen auf Basis von relativen Risiken (RRs), die der pU für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen vorlegt, interpretierbar. Das Ausmaß der beobachteten Effekte für diese Endpunkte lässt sich aufgrund der verbleibenden Unsicherheit bezüglich der endpunktspezifischen Beobachtungsdauern für die relevante Teilpopulation jedoch nicht quantifizieren. Aufgrund der unterschiedlich hohen Anteile an Therapieabbrüchen und daraus resultierenden unterschiedlichen Beobachtungsdauern liegen zudem unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor. Dies wird bei der Einschätzung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt.“</i></p> <p><i>„Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass im Studienverlauf bei 126 (84 %) in die Gesamtpopulation der Studie eingeschlossenen Kindern und Jugendlichen, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben, mindestens 1 wichtige Protokollabweichung aufgetreten ist.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Es muss berücksichtigt werden, dass keine Standorte oder Teilnehmer aufgrund von Protokollabweichungen auf der Grundlage interner Verfahren zur Überprüfung von Protokollabweichungen von den Analysen ausgeschlossen wurden. Darüber hinaus wurden Post-hoc-Analysen der Per-Protokoll-Population für den primären Endpunkt sowie für die wichtigsten</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sekundären Endpunkt und die jährliche Schubrate durchgeführt. Diese Analysen berücksichtigen Einschluss- und Compliance-Kriterien, um nachzuweisen, dass die Anzahl der Protokollabweichungen in der CONNECT-Studie keinen Einfluss auf die Wirksamkeitsergebnisse hatte. Die Ergebnisse der bereitgestellten Analysen stimmten insgesamt mit denen überein, die in der ITT-Population durchgeführt wurden. Obwohl die vorgelegten Per Protocol (PP)-Analysen nur einige spezifische Kategorien von größeren Abweichungen berücksichtigten, ist nicht zu erwarten, dass weitere Analysen von den vorgelegten Analysen abweichen würden. Daher ist nicht zu erwarten, dass die Anzahl der größeren Protokollabweichungen in der CONNECT-Studie die Gesamtwirksamkeitsergebnisse in relevantem Maße beeinflusst, außerdem waren die jeweiligen Protokollabweichungen gleichmäßig über beide Behandlungsgruppen verteilt. [6]</p> <p>Zusammenfassend kann demnach davon ausgegangen werden, dass die vom IQWiG angemahnte hohe Anzahl an Protokollverletzungen sowie die unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern weder einen Einfluss auf die Verlässlichkeit der Ergebnisse auf Endpunktebene noch auf Studienebene haben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für DMF bei Kindern und Jugendlichen von ≥ 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 hoch aktiv ist.	
S. 40 Z. 3	<p>Begründung der Patientenrelevanz des Endpunktes „Zeit bis zum 1. Schub“</p> <p><i>„Der pU zieht für seine Nutzenbewertung Ergebnisse zu mehreren Operationalisierungen für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe heran, darunter die jährliche Schubrate und die Zeit bis zum 1. Schub. Für die vorliegende Bewertung wird der Endpunkt operationalisiert über die jährliche Schubrate herangezogen. Die Zeit bis zum 1. Schub erlaubt keine Aussage zur Gesamtzahl der Schübe und ist zudem von der jährlichen Schubrate abhängig. Diese Operationalisierung wird in der vorliegenden Nutzenbewertung daher nur ergänzend dargestellt.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Zeit bis zum ersten Schub ist ein patientenrelevanter Endpunkt für Patient*innen mit MS und die verwendete Operationalisierung in der randomisierten, kontrollierten Studie CONNECT geeignet, einen Zusatznutzen abzuleiten.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Zeit bis zum ersten Schub ist ein wichtiger Endpunkt in randomisierten kontrollierten Studien, da sie die Wirksamkeit von Therapien bei MS in Bezug auf die Reduktion der Krankheitsaktivität und das Verzögern von Schüben widerspiegelt. Es ist daher ein klinisch relevanter Maßstab für den Krankheitsverlauf.</p> <p>In randomisierten Studien werden die Teilnehmer zufällig auf verschiedene Behandlungsgruppen aufgeteilt. Dieses Vorgehen sorgt dafür, dass individuelle Unterschiede, einschließlich der jährlichen Schubrate, gleichmäßig auf die Behandlungsgruppen verteilt werden. Das bedeutet, dass alle Behandlungsgruppen eine</p>	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<p>vergleichbare Verteilung dieses individuellen Faktors aufweisen. Für die Studie CONNECT liegen Daten zu den Patienten-individuellen jährlichen Schubraten der Teilnehmer für die letzten 3 Jahre vor:</p> <table><tr><td></td><td>DMF</td><td>IFN β-1a</td><td>Gesamt</td></tr><tr><td>Schübe in den vergangenen 12 Monaten MW (SD)</td><td>1,7 (0,97)</td><td>1,5 (0,71)</td><td>1,6 (0,86)</td></tr><tr><td>Schübe in den vergangenen 2 Jahren MW (SD)</td><td>2,0 (1.19)</td><td>1,8 (0,94)</td><td>1,9 (1,07)</td></tr><tr><td>Schübe in den vergangenen 3 Jahren MW (SD)</td><td>2,1 (1,22)</td><td>1,9 (1,01)</td><td>2,0 (1,13)</td></tr></table> <p>MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung</p> <p>Diese Daten zeigen, dass die mittleren jährlichen Schubraten in beiden Studienarmen vergleichbar waren und sich keine signifikanten Unterschiede zeigten.</p>		DMF	IFN β -1a	Gesamt	Schübe in den vergangenen 12 Monaten MW (SD)	1,7 (0,97)	1,5 (0,71)	1,6 (0,86)	Schübe in den vergangenen 2 Jahren MW (SD)	2,0 (1.19)	1,8 (0,94)	1,9 (1,07)	Schübe in den vergangenen 3 Jahren MW (SD)	2,1 (1,22)	1,9 (1,01)	2,0 (1,13)	
	DMF	IFN β -1a	Gesamt															
Schübe in den vergangenen 12 Monaten MW (SD)	1,7 (0,97)	1,5 (0,71)	1,6 (0,86)															
Schübe in den vergangenen 2 Jahren MW (SD)	2,0 (1.19)	1,8 (0,94)	1,9 (1,07)															
Schübe in den vergangenen 3 Jahren MW (SD)	2,1 (1,22)	1,9 (1,01)	2,0 (1,13)															

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Randomisierung zielt darauf ab, eine homogene Ausgangsbasis zu schaffen, um die Wirksamkeit der Behandlung objektiv zu bewerten. Die Randomisierung gewährleistet, dass dieser Endpunkt auf Gruppenebene objektiv und vergleichbar bewertet wird, unabhängig von individuellen Schwankungen. Durch die Gleichverteilung der individuellen jährlichen Schubraten zwischen den Gruppen wird der Einfluss dieses Faktors auf die Studienergebnisse minimiert. Dies bedeutet, dass die Zeit bis zum ersten Schub nicht mehr allein von der individuellen Schubrate abhängig ist, da die Studiengruppen in dieser Hinsicht vergleichbar sind.</p> <p>Zudem wird bei Kindern und Jugendlichen ein kürzeres Intervall zwischen dem ersten Schub und den nachfolgenden Schüben sowie eine höhere Schubrate im Vergleich zur MS mit Krankheitsbeginn im Erwachsenenalter beobachtet [7]. Aus diesem Grund ist es insbesondere für Kinder und Jugendliche von herausragender Bedeutung, den nächsten Schub so lange wie möglich zu verzögern. Dementsprechend ist auch das Ziel der immunmodulatorischen Therapie die Verringerung der Schubrate und Schubschwere sowie das Hinauszögern oder Verhindern des Auftretens bleibender Behinderungen bzw. einer sekundär progredienten MS [2].</p> <p>Eine publizierte Studie zur Relevanz der Zeit bis zum ersten Schub kommt zu dem Schluss, dass die Zeit bis zum ersten Schub in MS-</p>	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studien nicht weniger aussagekräftig ist als die Schubrate [8]. Daher könnte dieses Maß ein potenziell primärer Endpunkt sein und den Vorteil eines ethisch vertretbaren Designs bieten [8].</p> <p>Die Zeit bis zum ersten Schub wurde bereits in vorherigen Verfahren für die Nutzenbewertung herangezogen; für Fingolimod beispielsweise wurde auf Basis der „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub“ ein Vorteil gegenüber IFN β-1a abgeleitet [9].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Zusammenfassend ist die Zeit bis zum ersten Schub ein valides und aussagekräftiges Maß in randomisierten kontrollierten Studien zur MS. Die Randomisierung ist ein Schlüsselement, um die Abhängigkeit dieses Endpunkts von individuellen jährlichen Schubraten zu minimieren und die Wirksamkeit von MS-Behandlungen objektiv zu bewerten. Dieser Ansatz gewährleistet die Validität und Zuverlässigkeit der Studienergebnisse und ermöglicht es, evidenzbasierte Entscheidungen zur Behandlung von MS-Patient*innen zu treffen.</p>	
S. 57	<p>Endpunkt „Bestätigte Krankheitsschübe“ gehört zu Endpunktkategorie „schwerwiegende / schwere Symptome</p> <p><i>„bestätigte Krankheitsschübe</i></p>	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Endpunktkategorie: Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $KI_o < 0,80$</i> <i>Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Ein Schub oder eine Exazerbation ist eine Verschlechterung von Symptomen oder das Auftreten neuer neurologischer Symptome während eines akuten Krankheitsschubs, in Abwesenheit von Fieber oder Infektion, gefolgt von einer Phase teilweiser oder vollständiger Genesung, die mindestens 30 Tage von Beginn des letzten Rückfalls getrennt ist und mehr als 24 Stunden anhält [10]. Bei Kindern manifestiert sich der erste Schub oft in multifokalen Symptomen. Dazu gehören motorische und sensorische Störungen, Ataxie, Sphinkterstörungen sowie kognitive Probleme. Bei Jugendlichen treten in der Regel monosymptomatische Schübe auf, insbesondere in Form von Optikusneuritiden, sensiblen Ausfällen/Parästhesien sowie Lähmungen [11].</p> <p>Da bei jedem Schub das Risiko einer inkompletten Rückbildung der Symptomatik und damit einer Zunahme der Behinderung besteht, ist jeder Schub von besonderer Bedeutung für MS-Patient*innen. Gemäß der Publikation von Hirst <i>et al.</i> (2008), geht in fast 50 % der Fälle ein Schub mit einer Erhöhung des EDSS um 0,5 Punkte einher, in jedem dritten Fall um 1,0 Punkt [12]. Daher stellt jede Art von</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Schub ein schwerwiegendes Symptom bzw. mindestens eine schwerwiegende Folgekomplikation dar. Das Auftreten der Krankheitsschübe stellt für Patient*innen mit MS ein entscheidendes Erlebnis in ihrem Krankheitsverlauf dar, da die Erkrankung für den/die Patienten/Patientin mit spürbaren Symptomen in Erscheinung tritt und in den meisten Fällen nicht voll reversibel ist. Gemäß der deutschen Leitlinie verläuft die Rückbildung der Symptome nach einem Schub bei MS mit Krankheitsbeginn im Kindesalter zwar schneller und vollständiger, jedoch steigt auch in dieser Altersgruppe der Behinderungsgrad stetig an. Aufgrund des frühen Erkrankungsalters erreichen pädiatrische MS-Patient*innen aber trotz des günstigeren Erkrankungsverlaufs einen vergleichbaren Behinderungsgrad 10 Jahre früher als Erwachsene mit MS [2].</p> <p>In einem umfangreichen klinischen Studiendatensatz aus der NO.MS-Datenbank mit > 27.000 Patient*innen und > 200.000 EDSS-Übergängen wurden die Mechanismen untersucht, durch die Patient*innen mit Multipler Sklerose Behinderungen aufbauten. Verschlechterungen im Zusammenhang mit Schüben waren die Hauptursache für Behinderungsprogression, die ausschließlich bei pädiatrischer Multipler Sklerose auftraten [13]. Zusätzlich, wie in der Richtlinie der EMA festgehalten, besteht eine Korrelation zwischen Schub und Behinderungsprogression [14].</p>	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gemäß dem Assessment Report des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) ist das am häufigsten berichtete schwerwiegende Ereignis (SUE) in beiden Gruppen ein MS-Rezidiv (17 % der Patienten unter Tecfidera vs. 25 % unter Avonex), das immer zu einer Hospitalisierung führte und nicht im Zusammenhang mit dem Studienmedikament stand [6]. Durch diese Daten wird ersichtlich, dass schwerwiegende Schübe bei MS regelhaft auftreten und zu einer Hospitalisierung führen können.</p> <p>Die jährliche Schubrate lag bei DMF bei 0,220 (adjustiert) und bei IFN β-1a bei 0,596 (adjustiert). Die jährliche Schubrate war in der DMF-Gruppe um 63 % signifikant niedriger als in der IFN β-1a-Gruppe und es zeigt sich ein Vorteil unter DMF-Behandlung mit einem Rate Ratio von 0,369 (KI: 0,200; 0,681 und $p = 0,0016$).</p> <p>Gemäß dem Methodenpapier des IQWiG in der Version 7.0 lässt sich mit einer Obergrenze der Konfidenzintervalls von $KI_o < 0,75$ ein erheblicher Zusatznutzen bei schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptomen (bzw. Folgekomplikationen) ableiten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die im Endpunkt "Bestätigte Krankheitsschübe" erfassten Symptome sind als schwerwiegend zu kategorisieren, da diese Schübe aufgrund ihres Einflusses auf die Patient*innen als schwere Symptome betrachtet werden müssen.</p>	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aus diesem Endpunkt ist für DMF bei bestätigten Krankheitsschüben aufgrund der schwerwiegenden Symptome und einem von $KI_o < 0,75$ ein erheblichen Zusatznutzen abzuleiten.	
S.41 z. 10	<p>Begründung der Patientenrelevanz des Endpunktes „Verbesserung der Behinderung“</p> <p><i>„Neben Auswertungen zur bestätigten Behinderungsprogression zieht der pU für seine Bewertung auch Auswertungen zur bestätigten Behinderungsverbesserung (ebenfalls EDSS-basiert) heran, die gemäß Studienplanung nicht vorgesehen waren und vom pU post hoc für das Dossier erstellt wurden. Diese Auswertungen werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. [...] Lediglich bei 6 Kindern und Jugendlichen lagen EDSS-Werte zu Studienbeginn von $\geq 3,0$ vor, die das Vorliegen einer minimalen Behinderung überschreiten. Die Zeit seit dem Auftreten der ersten MS-Symptome lag für die relevante Teilpopulation im Mittel bei 1,2 bis 1,6 Jahren. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind Auswertungen zur bestätigten Behinderungsverbesserung daher nicht relevant.</i></p>	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Zunächst möchte Biogen anmerken, dass die Argumentation von Seiten des IQWiG stellenweise nicht nachvollziehbar ist. So erschließt sich der Zusammenhang zwischen der Zeit seit dem ersten MS-Symptom und der Verbesserung der Behinderung nicht. Dementsprechend bleibt auch unklar, warum die Verbesserung der Behinderung „daher“ nicht relevant für die vorliegende Nutzenbewertung sei.</p> <p>Zudem ist anzumerken, dass bereits ein EDSS-Wert von ≥ 2 mit einer signifikant schlechteren Gehleistung sowie Müdigkeit, Depression und Lebensqualität assoziiert ist. Dabei korreliert der EDSS-Wert signifikant mit Messungen der Einschränkungen. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass – entgegen den Aussagen des IQWiG – bereits ein EDSS-Wert von ≥ 2 anstatt von ≥ 3 bei Personen mit MS mit einer Behinderung in den Bereichen Gehfähigkeit, Müdigkeit, Depressionen und gesundheitsbezogener Lebensqualität assoziiert ist. [15]</p> <p>Bezogen auf die CONNECT-Studie bedeutet dies, dass bei insgesamt 122 Kindern und Jugendlichen zu Studienbeginn EDSS-Werte von $\geq 2,0$ vorlagen, was einem Anteil von 90 % der Studienpopulation entspricht.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Grundsätzlich sind die Verzögerung von Schüben sowie die Vermeidung von Behinderungen das primäre Therapieziel bei MS. Jede Art von Behinderung aufgrund einer MS-Erkrankung ist für die Betroffenen als relevant einzustufen. Sollte sich eine Behinderung aufgrund der MS einstellen, so ist auch eine Verbesserung dieser Behinderung für die betroffenen Patienten von größter Wichtigkeit.</p> <p>Dies trifft insbesondere auf die pädiatrische MS zu, da sich hier signifikant höhere Schubraten als bei Erwachsenen mit MS zeigen; trotzdem ist der Verlauf der Behinderungsprogression bei pädiatrischer MS und Erwachsenen mit MS gleich [12; 16; 17]. Dies wird vor allem auf die höhere Neuroplastizität in pädiatrischer MS zurückgeführt. Ein höherer Grad an Behinderung (definiert als EDSS-Werte von 4,0 (Gehbehinderung) bzw. 6,0 (Notwendigkeit einer Gehhilfe)) bei den pädiatrischen Patienten wird in einem Alter von 31 bzw. 41 Jahren erreicht (41 Jahre) [18; 19]. Pädiatrische Patient*innen erreichen zudem früher einen EDSS von 4,0 im Vergleich zu Erwachsenen (Median 31,6 Jahre vs. 41,16 Jahre) [19]. Das durchschnittliche Erkrankungsalter von erwachsenen MS-Patient*innen fängt in diesem Bereich erst an (35 Jahre).</p> <p>Zu Studienende zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in Bezug auf eine tatsächlich erreichte und für die Patient*innen äußerst bedeutsame Verbesserung ihrer Behinderung. So erreichten unter DMF</p>	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>14 Patient*innen eine bestätigte Behinderungsverbesserung, wohingegen unter IFN β-1a dies nur 2 Patient*innen erreichten (HR: 6,4 (KI: 1,45; 28,38 und $p = 0,0143$).</p> <p>Das dieser statistisch signifikante Unterschied trotz der geringen Fallzahl erreicht wurde, spricht nach Ansicht von Biogen für einen positiven Effekt der Kompensationsfähigkeit unter DMF bei Kindern und Jugendlichen. Das Erreichen der kritischen EDSS-Grenze wurde somit statistisch signifikant verzögert und somit das Therapieziel, das Auftreten von Behinderung zu verzögern, erreicht. Dabei ist zu beachten, dass insbesondere bei Kindern und Jugendlichen eine Verbesserung der Behinderung von großer Bedeutung ist. Kinder und Jugendliche stehen am Anfang ihres Lebens. Eine frühzeitige und wirksame Behandlung kann dazu beitragen, die Progression der Erkrankung zu verlangsamen oder Symptome zu lindern, was zu einer besseren langfristigen Lebensqualität führt.</p> <p>Dementsprechend ist es speziell bei Kindern und Jugendlichen von enormer Wichtigkeit neben einer Verlangsamung der Behinderung auch die Behinderungsverbesserung entsprechende zu berücksichtigen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Auswertungen zur relevanten Verbesserung einer Behinderung sind als patientenrelevant einzustufen. Für DMF ergibt sich daraus aufgrund schwerwiegender Symptome und Folgekomplikationen</p>	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und einem $KI_u > 1,33$ ein erheblicher Zusatznutzen für Kinder und Jugendliche.	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 53 z. 13	<p>Auswertung der Sicherheitsendpunkte zu unerwünschten Ereignissen innerhalb der Systemorganklasse:</p> <p><i>Gefäßkrankungen</i></p> <p><i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i></p> <p><i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i></p> <p><i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i></p> <p><i>Für die Endpunkte Gefäßkrankungen (UE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE) und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Dimethylfumarat. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Dimethylfumarat im Vergleich zu IFN-β 1a.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das Sicherheitsprofil von DMF in der pädiatrischen RRMS-Population ist im Wesentlichen vergleichbar mit dem bei Erwachsenen, für die das Medikament in der Europäischen Union zugelassen wurde und bei denen sich die Maßnahmen zur Risikominimierung als wirksam erwiesen [20]. Seit Inverkehrbringen</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)											
	<p>haben mehr als 500.000 Patient*innen DMF erhalten, was einer Exposition von mehr als 1.000.000 Patientenjahren entspricht [21]. Auf Basis dieser umfangreichen Daten aus dem Versorgungsalltag werden in der aktuellen Fachinformation von DMF die folgenden unerwünschten Ereignisse als häufig bzw. sehr häufig angegeben:</p> <p>Tabelle 1: Unerwünschte Ereignisse, die bei Tecfidera gemeldet wurden und Gegenstand der Nutzenbewertung sind [1]</p> <table border="1" data-bbox="291 845 1173 1283"> <tr> <th data-bbox="291 845 584 986" rowspan="2">Systemorganklassen gemäß MedDRA</th><th colspan="2" data-bbox="584 845 1173 898">Frequenz</th></tr> <tr> <th data-bbox="584 898 875 986">Sehr häufig (≥ 1/10)</th><th data-bbox="875 898 1173 986">Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)</th></tr> <tr> <td data-bbox="291 986 584 1038">Gefäßerkrankungen</td><td data-bbox="584 986 875 1038">Flush</td><td data-bbox="875 986 1173 1038">Hitzewallung</td></tr> <tr> <td data-bbox="291 1038 584 1283">Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</td><td data-bbox="584 1038 875 1283">Diarrhö Übelkeit Schmerzen Oberbauch Abdominalschmerz</td><td data-bbox="875 1038 1173 1283">Erbrechen Dyspepsie Gastritis Gastrointestinale Erkrankung</td></tr> </table>	Systemorganklassen gemäß MedDRA	Frequenz		Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gefäßerkrankungen	Flush	Hitzewallung	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö Übelkeit Schmerzen Oberbauch Abdominalschmerz	Erbrechen Dyspepsie Gastritis Gastrointestinale Erkrankung	
Systemorganklassen gemäß MedDRA	Frequenz												
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)											
Gefäßerkrankungen	Flush	Hitzewallung											
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö Übelkeit Schmerzen Oberbauch Abdominalschmerz	Erbrechen Dyspepsie Gastritis Gastrointestinale Erkrankung											

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Pruritus Ausschlag Erythem	
	<p>Gefäßerkrankungen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</p> <p>Zu den häufigen Nebenwirkungen unter einer Therapie mit DMF zählt Flush (Erfassung innerhalb der Systemorganklasse Gefäßerkrankungen). Als Hitzegefühl (Flush) werden üblicherweise Rötung oder Hitzewallung beschrieben. Dies kann sich ebenfalls in Form von Wärme, Rötung etc. manifestieren [1]. Diese Vielzahl an möglichen Symptomen macht eine eindeutige Zuordnung zu einer Systemorganklasse schwierig, beispielsweise können schwerwiegende Hitzegefühle, die als generalisiertes Erythem, Hautausschlag und/oder Pruritus beschrieben werden können [1], auch unter „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ sowie „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ miterfasst werden.</p> <p>Diese Nebenwirkungen treten in der Regel direkt nach der Einnahme von DMF auf, und insbesondere in den ersten Wochen der Behandlung. Gemäß der Fachinformation kann das Auftreten</p>			

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eines Flush durch einen schrittweisen Behandlungsbeginn, vorübergehende Dosisreduktionen sowie die Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit verbessert werden [1]. Die Studiendaten zeigen auch, dass diese UE bei den meisten Patient*innen nach den ersten Monaten nicht mehr auftreten [22]. In der Studie CONNECT traten im DMF-Arm in den ersten 48 Wochen bei 12 % der Patient*innen Hitzegefühl auf, ab Woche 49 bis Woche 96 nur noch bei 1 % der Patient*innen [23].</p> <p>Bei dem Großteil der Patient*innen war das Hitzegefühl leicht oder mäßiggradig ausgeprägt [1]. Dies wird wahrscheinlich durch Prostaglandin vermittelt und ist durch Acetylsalicylsäure behandelbar [1]. Die Häufigkeit eines schweren Hitzegefühls, die durch generalisiertes Erythem, Hautausschlag und/oder Juckreiz gekennzeichnet sein können, wurde bei weniger als 1 % der mit DMF behandelten Patient*innen beobachtet [1]</p> <p>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</p> <p>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts treten üblicherweise im ersten Monat der DMF-Therapie auf, die Inzidenz nimmt jedoch im weiteren Therapieverlauf ab [22]. Oral angewendetes DMF wird durch Esterasen schnell präsystemisch hydrolysiert und wird in seinen aktiven Primärmetaboliten, Monomethylfumarat, umgewandelt [24]. Dabei entsteht in geringen Mengen Methanol als Nebenprodukt, dessen lokal erhöhte Konzentrationen zu Magen-Darm Irritationen führen kann.</p>	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>DMF assoziierte gastrointestinale Ereignisse sind zumeist vorübergehend, leichten bis mittleren Schweregrads und meist gut behandelbar [25]. Wie beim unerwünschten Ereignis „Hitzegefühl“ kann die gastrointestinale Verträglichkeit gemäß der Fachinformation durch einen schrittweisen Behandlungsbeginn, vorübergehende Dosisreduktionen sowie die Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit verbessert werden [1].</p> <p>Die Inzidenz schwerwiegender gastrointestinaler Ereignisse, einschließlich Gastroenteritis und Gastritis, wurde bei weniger als 1 % der Patient*innen beobachtet [1].</p> <p>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</p> <p>In der Systemorganklasse „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (UE)“ traten bei 16 Patient*innen (23%) in der DMF-Gruppe und bei 6% in der IFN-β 1a-Gruppe unerwünschte Ereignisse auf. Insgesamt waren die häufigsten bevorzugten Begriffe (PT), die in dieser SOC gemeldet wurden, Bänderzerrung (4 %), Gelenkverletzungen (4 %), Stürze (3 %) und Prellungen (3 %) [26]. Alle diese unerwünschten Ereignisse (UE) waren nicht schwerwiegend und wurden als leicht (14 %) oder mittelschwer (8 %) eingestuft. In der Tecfidera-Gruppe wurde keines der Ereignisse aus dieser SOC vom Prüfarzt als mit dem</p>	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienmedikament in Verbindung stehend betrachtet. Die Häufigkeit dieser Ereignisse war in der Tecfidera-Gruppe (23 %) höher als in der Avonex-Gruppe (6 %). Die einzelnen PTs sind jedoch bei beiden Arzneimitteln insgesamt vergleichbar, und die SOC enthält eine Vielzahl von PTs, die sich in ihrem Mechanismus unterscheiden (z. B. Sturz vs. Verbrennung vs. Arthropodenbiss), weshalb Biogen diese Ereignisse nicht als mit Tecfidera in Zusammenhang stehend betrachtet, da die Ereignisse zahlenmäßig gering und in der pädiatrischen Population im Schulalter üblich sind.</p> <p>Angesichts des Wirkmechanismus als Immunmodulator gibt es keinen plausiblen Zusammenhang zwischen Tecfidera und Stürzen oder Verletzungen. Insgesamt wurden keine neuen Sicherheitssignale festgestellt, und das Sicherheitsprofil in der pädiatrischen Population war vergleichbar mit der erwachsenen Population. Unter den gemeldeten unerwünschten Ereignissen bei Tecfidera in der Fachinformation finden sich keine häufigen bzw. sehr häufigen Ereignisse im Zusammenhang mit «Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingten Komplikationen» [1].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Evidenzlage und Erfahrungen der Ärzt*innen mit DMF ist erheblich – die auftretenden Nebenwirkungen sind überwiegend leicht/mild, treten in der Regel in den ersten Wochen auf, sind gut</p>	<p>In der Gesamtschau liegen keine geeigneten Daten für den Vergleich von Dimethylfumarat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen von</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>behandelbar und gehen durch geeignete Maßnahmen gemäß Fachinformation kurzfristig wieder zurück.</p> <p>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.</p>	<p>Dimethylfumarat für Kinder und Jugendliche von ≥ 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.</p>

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA) 2023. Tecfidera: EPAR - Product Information (German).
2. AWMF 2023. S1 Leitlinie Pädiatrische Multiple Sklerose.
3. Waldman, A., Ness, J., Pohl, D., Simone, I. L., Anlar, B., Amato, M. P. & Ghezzi, A. 2016. Pediatric multiple sclerosis: Clinical features and outcome. *Neurology*, 87, S74-81.
4. Biogen 2021. Study CONNECT; Appendix 16.2.3 3. PARTICIPANTS EXCLUDED FROM THE EFFICACY ANALYSIS.
5. Biogen 2021. Study CONNECT; Appendix 16.2.4: 4. DEMOGRAPHIC DATA.
6. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 2022. CHMP extension of indication variation assessment report - Invented name: TECFIDERA.
7. Broła, W. & Steinborn, B. 2020. Pediatric multiple sclerosis - current diagnosis and treatment. *Neurologia i neurochirurgia polska*, 54, 508-17.
8. Sormani, M. P., Signori, A., Siri, P. & De Stefano, N. 2012. Time to first relapse as an endpoint in multiple sclerosis clinical trials. *Multiple Sclerosis Journal*, 19, 466-74.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod (neues Anwendungsgebiet: Pädiatrische Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender Multipler Sklerose).
10. Berkovich, R. R. 2016. Acute Multiple Sclerosis Relapse. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 22, 799-814.
11. Huppke, B., Ellenberger, D., Rosewich, H., Friede, T., Gärtner, J. & Huppke, P. 2014. Clinical presentation of pediatric multiple sclerosis before puberty. *European journal of neurology*, 21, 441-6.
12. Hirst, C., Ingram, G., Pearson, O., Pickersgill, T., Scolding, N. & Robertson, N. 2008. Contribution of relapses to disability in multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 255, 280-7.
13. Lublin, F. D., Häring, D. A., Ganjgahi, H., Ocampo, A., Hatami, F., Čuklina, J., Aarden, P., Dahlke, F., Arnold, D. L., Wiendl, H., Chitnis, T., Nichols, T. E., Kieseier, B. C. & Bermel, R. A. 2022. How patients with multiple sclerosis acquire disability. *Brain : a journal of neurology*, 145, 3147-61.
14. European Medicines Agency (EMA) 2015. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis - EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2.
15. Kahraman, T., Savci, S., Coskuner Poyraz, E., Ozakbas, S. & Idiman, E. 2016. Utilization of the Expanded Disability Status Scale as a distinctive instrument for walking impairment in persons with multiple sclerosis with mild disability. *NeuroRehabilitation*, 38, 7-14.
16. Gorman, M. P., Healy, B. C., Polgar-Turcsanyi, M. & Chitnis, T. 2009. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Archives of neurology*, 66, 54-9.
17. Benson, L. A., Healy, B. C., Gorman, M. P., Baruch, N. F., Gholipour, T., Musallam, A. & Chitnis, T. 2014. Elevated relapse rates in pediatric compared to adult MS persist for at least 6 years. *Multiple sclerosis and related disorders*, 3, 186-93.

18. Baroncini, D., Simone, M., Iaffaldano, P., Brescia Morra, V., Lanzillo, R., Filippi, M., Romeo, M., Patti, F., Chisari, C. G., Cocco, E., Fenu, G., Salemi, G., Ragonese, P., Inglese, M., Cellerino, M., Margari, L., Comi, G., Zaffaroni, M. & Ghezzi, A. 2021. Risk of Persistent Disability in Patients With Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. *JAMA neurology*, 78, 726-35.
19. Simone, I. L., Carrara, D., Tortorella, C., Liguori, M., Lepore, V., Pellegrini, F., Bellacosa, A., Ceccarelli, A., Pavone, I. & Livrea, P. 2002. Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms. *Neurology*, 59, 1922-8.
20. European Medicines Agency (EMA) 2022. Assessment report: TECFIDERA - International non-proprietary name: dimethyl fumarate - Procedure No. EMEA/H/C/002601/II/0073.
21. Gold, R., Arnold, D. L., Bar-Or, A., Fox, R. J., Kappos, L., Mokliatchouk, O., Jiang, X., Lyons, J., Kapadia, S. & Miller, C. 2022. Long-term safety and efficacy of dimethyl fumarate for up to 13 years in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Final ENDORSE study results. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 28, 801-16.
22. Fox, E. J., Vasquez, A., Grainger, W., Ma, T. S., von Hehn, C., Walsh, J., Li, J. & Zambrano, J. 2016. Gastrointestinal Tolerability of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in a Multicenter, Open-Label Study of Patients with Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (MANAGE). *International journal of MS care*, 18, 9-18.
23. Biogen 2021. [Confidential] CLINICAL STUDY REPORT (109MS306) Open-Label, Randomized, Multicenter, Multiple-Dose, Active-Controlled, Parallel-Group, Efficacy and Safety Study of BG00012 in Children From 10 to Less Than 18 Years of Age With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, With Optional Open-Label Extension.
24. Palte, M. J., Wehr, A., Tawa, M., Perkin, K., Leigh-Pemberton, R., Hanna, J., Miller, C. & Penner, N. 2019. Improving the Gastrointestinal Tolerability of Fumaric Acid Esters: Early Findings on Gastrointestinal Events with Diroximel Fumarate in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis from the Phase 3, Open-Label EVOLVE-MS-1 Study. *Advances in therapy*, 36, 3154-65.
25. Phillips, J. T., Selmaj, K., Gold, R., Fox, R. J., Havrdova, E., Giovannoni, G., Abourjaily, H., Pace, A., Novas, M., Hotermans, C., Viglietta, V. & Meltzer, L. 2015. Clinical Significance of Gastrointestinal and Flushing Events in Patients with Multiple Sclerosis Treated with Delayed-Release Dimethyl Fumarate. *International journal of MS care*, 17, 236-43.
26. Biogen 2021. Study CONNECT; Treatment Emergent Adverse Event by Preferred Term in Injury, poisoning and procedural complications System Organ Class in subjects with age greater or equal to 13.

5.2 Stellungnahme der Merck Healthcare Germany GmbH

Datum	26.10.2023
Stellungnahme zu	Dimethylfumarat/Tecfidera
Stellungnahme von	Merck Healthcare Germany GmbH Waldstraße 3 64331 Weiterstadt

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 16.10.2023 wurde die IQWiG Nutzenbewertung von Dimethylfumarat auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht.¹</p> <p>Dimethylfumarat ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten sowie Kindern und Jugendlichen ab 13 Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS).²</p> <p>Die Nutzenbewertung bezieht sich auf eine Erweiterung des Anwendungsgebiets für die pädiatrische RRMS ab 13 Jahren. Für diese Population benennt der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat.¹</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt eine offene randomisiert kontrollierte Studie (RCT) gegenüber Interferon beta-1a vor.¹</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II.14	<p>Keine zusätzlichen Kosten für notwendige GKV-Leistungen</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Nutzenbewertung fest, dass gemäß Fachinformationen für alle Therapien, mit Ausnahme von Glatirameracetat, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht veranschlagt hat. Dazu gehören gemäß IQWiG Leistungen wie die Überwachung der Leberfunktion, die Bestimmung eines großen Blutbilds oder des Serum-Alaninaminotransferase-Spiegels.¹</p> <p>Generell fallen zur Behandlung der RRMS die Überwachung von Laborparametern wie die Bestimmung eines großen Blutbilds sowie Leberfunktionstests an. Diese Leistungen gehen nicht über den üblichen Rahmen des Behandlungsaufwands hinaus und werden regelhaft unabhängig von der Wahl der krankheitsmodifizierenden Therapie durchgeführt.³</p> <p>Diese Einschätzung deckt sich mit den aktuellen Angaben des G-BA im Beschluss für Ponesimod, der für die in dieser Nutzenbewertung genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien ebenfalls keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angibt.⁴</p>	<p><u>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u></p> <p>Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es sollten nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt werden. Ärztliche Behandlungskosten sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, sollten nicht abgebildet werden.</p>	

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. *Dimethylfumarat (multiple Sklerose bei Kindern und Jugendlichen ab 13 Jahren) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6862/2023-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Dimethylfumarat_D-829.pdf (2023) doi:10.60584/A23-68.
2. Biogen Netherlands B.V. Fachinformation Tecfidera® (Mai 2022). www.fachinfo.de (2022).
3. KKNMS. Qualitätshandbuch. <https://ms-qualitaetshandbuch.de> (2023).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ponesimod (Schubförmige Multiple Sklerose)*. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8510/2022-05-19_AM-RL-XII_Ponesimod_D-766_TrG.pdf (2022).

5.3 Stellungnahme von Prof. Dr. med. Ralf Gold

Datum	02.11.2023
Stellungnahme zu	Dimethylfumarat/Pädiatrische MS
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Ralf Gold, Ruhr Univ. Bochum

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ralf Gold, Ruhr Univ. Bochum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Behandlung der pädiatrischen Multiple Sklerose, stellte noch bis vor zehn Jahren eine große Herausforderung dar. Nach mittlerweile 36 Jahren Tätigkeit an deutschen neurologischen Universitätskliniken kann ich mich noch gut erinnern, wie Ende der Neunzigerjahre MS Patienten aus der Kinderklinik der Univ. Würzburg mit Volljährigkeit in die Erwachsenen Neurologie überstellt worden. Mit den damals verfügbaren Medikamenten gingen die jungen Erwachsenen aufgrund der großen Vorschäden sehr rasch in einen schleichenden, unwiederbringlich die private und berufliche Entwicklung zerstörenden Verlauf über.</p> <p>In 2015 hat das Labor von Herrn Professor Brück an der Universität Göttingen ausgeprägt, viel höher als bei erwachsenen Patienten vorhandenen neuronalen Schaden, also Zerstörung der Nervenfasern gezeigt (Pfeifenbring et al, Ann Neurol 2015,77: 655 – 667). Dies untermauert, dass die effiziente Therapie der kindlichen MS schon früh beginnen muss, weil die hohe Entzündungsaktivität im Kindesalter und Jugendalter nur scheinbar kompensiert wird, aber dann im jungen Erwachsenenalter rasch in einen zerstörerisch progredienten Verlauf übergeht.</p> <p>In der oben bezeichneten Anhörung vor dem GBA stellt sich die Frage nach dem Nutzen der Dimethylfumarat (DMF) Therapie bei kindlicher Multiple Sklerose, beruhend auf den Daten der so- genannten CONNECT Studie. Nach der Vorgänger Studie mit dem Namen FOCUS wurde CONNECT als eine offene Studie, die bezüglich der Beurteiler</p>	<p>Die einleitenden und weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ralf Gold, Ruhr Univ. Bochum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>geblindet war, aufgelegt, um über zwei Jahre DM mit Interferon Beta – 1a zu vergleichen. Leider gelang es in dieser Studie nur eine relativ geringe Zahl, nämlich 150 pädiatrische MS Patienten zu rekrutieren. Es zeigten sich allerdings klare und signifikante Unterschiede dafür, dass unter DMF deutlich weniger neue MRT T2 Läsionen der MS auftraten, und gleichzeitig die Schubrate in der DMF Gruppe mit im Mittel 0,24 pro Jahr und Patient etwa um die Hälfte niedriger lag als bei Interferon Beta 1a behandelten Patienten.</p> <p>Durch zufällige, kluge Beobachtungen waren wir in Bochum als erste Klinik federführend an der Beschreibung von DMF Therapie und der folgenden weltweiten Entwicklung als MS Medikament beteiligt; mittlerweile sind weltweit mehr als 580.000 Menschen mit MS damit behandelt worden. Deshalb kann ich als einer der beiden Studienleiter für die Zulassungsstudien (Gold et al., N Engl J Med 2012, 367: 1098-1107) ganz eindeutig nicht nur die deutliche Wirksamkeit, sondern auch die im Allgemeinen sehr gute Langzeitverträglichkeit unterstreichen. Insbesondere kann man durch frühe Therapie sowohl bei der adulten, als auch bei der hoch aktiven pädiatrischen MS verhindern, dass sich eine hohe Läsionslast ausbildet. Bereits im jungen Erwachsenen Alter führt dies leider rasch zu einem katastrophalen Verlauf im beruflichen und privaten Bereich.</p> <p>Aus meiner Sicht sprechen deshalb all diese Argumente, trotz der bekannten Einschränkungen der pädiatrischen Studie, für eine klare, positive Bewertung bei dieser Indikation.</p>	

5.4 Stellungnahme des vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.11.2023
Stellungnahme zu	Dimethylfumarat (Tecfidera)
Stellungnahme von	vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. Oktober 2023 eine Nutzenbewertung zu Dimethylfumarat (Tecfidera) von Biogen GmbH veröffentlicht.</p> <p>Dimethylfumarat ist zugelassen im neuen Anwendungsgebiet zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen (≥ 13 bis < 18 Jahre) mit schubförmig-remittierender multipler Sklerose (RRMS). Der G-BA legt als zweckmäßige Vergleichstherapie Interferon-β 1a oder Interferon-β 1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus, fest. Das IQWiG weist in der Gesamtschau sowohl Vorteile bei den Endpunkten bestätigte Krankheitsschübe und grippeähnliche Erkrankung (UE) sowie Nachteile bei einigen nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen aus. In der Gesamtsaldierung der Effekte sieht das Institut einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden und sonstigen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

5.5 Stellungnahme von Prof. Dr. med. Simon Faissner

Datum	6.11.2023
Stellungnahme zu	Dimethylfumarat A23-68, Version 1.0 vom 12.10.2023
Stellungnahme von	Univ.-Prof. Dr. med. Simon Faissner Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum St. Josef-Hospital, Gudrunstraße 56, 44791 Bochum

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. med. Simon Faissner

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 23, 2. Absatz	<p><i>„Für die Endpunkte Gefäßerkrankungen (UE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE) und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Dimethylfumarat. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Dimethylfumarat im Vergleich zu IFN-β 1a.“</i></p> <p>Hierunter fällt vermutlich in erster Linie Flush als bekannte und gut kontrollierbare Nebenwirkung unter DMF.</p>	Die Ausführung des Stellungnehmers wird zur Kenntnis genommen.
S. 40 unten	<p><i>Bestätigte Krankheitsschübe</i></p> <p><i>„Der pU zieht für seine Nutzenbewertung Ergebnisse zu mehreren Operationalisierungen für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe heran, darunter die jährliche Schubrate und die Zeit bis zum 1. Schub. Für die vorliegende Bewertung wird der Endpunkt operationalisiert über die jährliche Schubrate herangezogen. Die Zeit bis zum 1. Schub erlaubt keine Aussage zur Gesamtzahl der Schübe und ist zudem von der jährlichen Schubrate abhängig. Diese Operationalisierung wird in der vorliegenden Nutzenbewertung daher nur ergänzend dargestellt.“</i></p>	

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. med. Simon Faissner

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus meiner Sicht ist die Zeit bis zum ersten Schub ein relevanter Punkt, der auch bewertet werden sollte. Mittlerweile ist zunehmend anerkannt, dass eine frühe Therapie einen Nutzen bei der Verhinderung von Behinderung sowie der Reduktion des Risikos eines Überganges in einen sekundär-chronisch progredienten Verlauf hat ¹⁻³. Ferner wird zunehmend über eine noch frühere Therapieinitiierung bei einem demyelinisierenden Ereignis des ZNS ohne klinische Manifestation, dem radiologisch isolierten Syndrom (RIS), diskutiert ⁴. Die erste durchgeführte Studie einer Behandlung mit einer Immuntherapie beim RIS zeigte einen deutlichen Effekt einer Therapie mit DMF bei einer Risikoreduktion eines ersten Schubes von über 80% ⁵. Das hier betrachtete Setting ist naturgemäß bei einer diagnostizierten MS ein anderes. Gerade vor dem Hintergrund der Reduktion von klinischer Aktivität bei der hier untersuchten juvenilen Patientenpopulation – mit potentiell deutlicher Implikation für Schule, Ausbildung und persönliche Entwicklung bei einem Schub – aus meiner Sicht aber nicht zu unterschätzen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Literaturverzeichnis

- 1 Brown, J. W. L. *et al.* Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Jama* **321**, 175-187, doi:10.1001/jama.2018.20588 (2019).
- 2 Faissner, S., Plemel, J. R., Gold, R. & Yong, V. W. Progressive multiple sclerosis: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Nature reviews. Drug discovery*, doi:10.1038/s41573-019-0035-2 (2019).
- 3 Wiendl, H. *et al.* Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper). *Ther Adv Neurol Disord* **14**, 17562864211039648, doi:10.1177/17562864211039648 (2021).
- 4 Montalban, X. *et al.*ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* **24**, 96-120, doi:10.1177/1352458517751049 (2018).
- 5 Okuda, D. T. *et al.* Dimethyl Fumarate Delays Multiple Sclerosis in Radiologically Isolated Syndrome. *Ann Neurol* **93**, 604-614, doi:10.1002/ana.26555 (2023).

5.6 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	06.11.2023
Stellungnahme zu	Dimethylfumarat/Tecfidera™
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Als pharmazeutischer Hersteller und Vertreiber von Wirkstoffen im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose möchte die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Dimethylfumarat (Tecfidera™) im Anwendungsgebiet schubförmig remittierende Multiple Sklerose (RRMS) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 13 bis < 18 Jahren zu folgendem Punkt Stellung nehmen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Bewertung</p> <p>Seite II.14</p> <p>Abschnitt II 2.4</p>	<p>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG stellt fest, dass der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ansetzt und merkt an, dass dieses Vorgehen der Fachinformation für Glatirameracetat entspräche, für die weiteren Präparate jedoch zusätzlich zu berücksichtigende Kosten entstünden. Hierzu zählten beispielsweise die Überwachung der Leberfunktion, die Bestimmung eines großen Blutbildes oder des Serum-Alaninaminotransferase-Spiegels.</p> <p>Sanofi merkt an, dass gemäß den Vorgaben des G-BA lediglich solche Kosten zu berücksichtigen sind, welche mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen.</p> <p>Für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie stellen die in den Fachinformationen genannten Leistungen keine regelhaften Unterschiede zwischen den</p>	<p><u>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u></p> <p>Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlungen dar und entsprechen damit gemäß § 4 Abs. 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung nicht der Definition der zusätzlichen GKV-Leistungen.</p> <p>In dem Nutzenbewertungsverfahren zu Dimethylfumarat zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit RRMS [1] sieht der G-BA ebenfalls keine regelhaften Unterschiede bei der Behandlung mit den betrachteten Therapien. Dies deckt sich mit den aktuellen Angaben des G-BA im Beschluss für Ponesimod [2].</p> <p>Dementsprechend sind bei den hier verwendeten Arzneimitteln keine zusätzlichen GKV-Kosten zu berücksichtigen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dimethylfumarat. [Zugriff: 31.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2977/2014-10-16_AM-RL-XII_Dimethylfumarat_2014-05-01-D-100_TrG.pdf
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ponesimod. [Zugriff: 31.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8510/2022-05-19_AM-RL-XII_Ponesimod_D-766_TrG.pdf

5.7 Stellungnahme des Krankheitsbezogenen Kompetenznetzwerkes Multiple Sklerose (KKNMS e.V.)

Datum	06.11.2023
Stellungnahme zu	A23-68 Dimethylfumarat (multiple Sklerose bei Kindern und Jugendlichen ab 13 Jahren)
Stellungnahme von	Krankheitsbezogenes Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose (KKNMS e.V.)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Mathias Mäurer, Würzburg für das Krankheitsbezogene Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose (KKNMS e.V.)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Dossierbewertung A23-68 kommt zu dem Schluss, dass „es für Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 13 bis < 18 Jahren mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dimethylfumarat gegenüber IFN-β 1a“ gibt.</p> <p>Hierzu wird erläutert, dass „in Analogie zu dem in Leitlinien empfohlenem Therapiealgorithmus sowie den bislang zugelassenen Anwendungsgebieten vergleichbarer Therapiealternativen grundsätzlich eine Unterscheidung der Patientenpopulationen hinsichtlich der Vortherapie (therapienaiv oder vorbehandelt) und der Krankheitsaktivität (nicht hochaktiv, hochaktiv) vorgenommen“ wird.</p> <p>Die Leitlinien (Stand 15.05.2023) definieren eine hochaktive MS wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none">- wenn ein Schub zu einem schweren alltagsrelevanten Defizit nach Ausschöpfen der Schubtherapie geführt hat und/oder- bei schlechter Erholung von den ersten beiden Schüben und/oder- bei hoher Schubfrequenz: ≥ 3 in den ersten zwei (circa) Jahren oder ≥ 2 im ersten (circa) Jahr nach Krankheitsbeginn und/oder- bei EDSS $\geq 3,0$ im ersten (circa) Krankheitsjahr und/oder- bei Pyramidenbahnbeteiligung im ersten Krankheitsjahr und/oder	<p>Die einleitenden und weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Mathias Mäurer, Würzburg für das Krankheitsbezogene Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose (KKNMS e.V.)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>- wenn zum Zeitpunkt der Diagnose folgender MRT-Befund vorliegt: ≥ 2 Kontrastmittel aufnehmende (KM+) Läsionen und eine hohe T2-Läsionslast mit besonderer Wichtung spinaler oder infratentorieller Läsionen (Hemmer et al. 2023)</p> <p>Bis auf den letzten Punkt, der MRT Veränderungen für die Definition einer hochaktiven MS zugrunde legt, beziehen sich die in der (für die MS des Erwachsenen konsentierten) Leitlinie genannten Definitionen auf klinische Veränderungen, insbesondere auf die Akkumulation körperlicher Behinderungen. Die S1 Leitlinie zur pädiatrischen MS beinhaltet im Übrigen keine spezifische Definition der Aktivität der kindlichen MS.</p> <p>Nun ist die kindliche MS grundsätzlich durch eine hohe inflammatorische Aktivität gekennzeichnet, die sich aber selten in Form von bleibenden Behinderungen bzw. EDSS Veränderungen manifestiert. Kinder kompensieren die inflammatorischen Attacken körperlich relativ gut, haben aber im Verlauf dann meist kognitive Teilleistungsstörungen und bleiben bezüglich ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit deutlich hinter ihren Altersgenossen zurück (Ekmekci 2019; Till et al. 2016; Vargas et al. 2020).</p> <p>Das bedeutet letztlich, dass die Definition einer hochaktiven MS des Erwachsenen nicht zwanglos auf die kindliche Situation übertragen werden sollte, da die kindliche MS per se inflammatorisch hochaktiv ist (Hacohen et al. 2021). Daher sollte der Readout einer erfolgreichen Therapie primär auf die inflammatorische Aktivität im MRT (u.a. T1 Gd+ Herde) gerichtet sein und mittel- bis langfristig auf die kognitive Performance der behandelten Kinder.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Mathias Mäurer, Würzburg für das Krankheitsbezogene Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose (KKNMS e.V.)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Somit möchten wir anmerken, dass die Definition der Zielpopulation in der Nutzenbewertung des IQWiG ggf. von nicht ganz zutreffenden Grundannahmen geleitet wird. Dafür würde auch sprechen, dass die MRT Befunde, die den primären Endpunkt der CONNECT Studie darstellen, nur relativ knapp kommentiert werden und der klinischen Schubrate (sekundärer Endpunkt) und der Akkumulation von Behinderung verhältnismäßig viel Raum gegeben wird.	
<p>Neben den oben genannten Punkten muss zudem die Frage gestellt werden, ob das Design der CONNECT Studie als offene Parallelgruppenstudie, die ein orales Medikament mit einer Injektionstherapie vergleicht überhaupt geeignet ist die doch recht komplexe Fragestellung einer Nutzenbewertung von MS Medikamenten im Kindesalter zu beantworten. Die hohen Drop-out Raten in der IFN-Vergleichsgruppe tragen – wie das Dossier zurecht anmerkt – zu einer hohen Verzerrung bei.</p> <p>Ohne Zweifel stellt derzeit Fingolimod (auf Basis der PARADIGMS Studie, Chitnis et al. 2018), die als double-blind, double-dummy Studie Fingolimod mit IFNβ verglichen hat eine sinnvolle orale Vergleichssubstanz dar, die eine gute Wirkung auf die inflammatorische Aktivität der kindlichen MS bewiesen hat. Fingolimod wäre daher doch eher als zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen. Es stellt sich somit die Frage, ob ein indirekter Vergleich von Tecfidera und Fingolimod bei kindlicher MS machbar und u.U. sinnvoller gewesen wäre.</p>	<p>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.</p> <p>In der Gesamtschau liegen somit keine geeigneten Daten für den Vergleich von Dimethylfumarat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p>

Literaturverzeichnis

Hemmer B. et al., Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2023, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 06.11.2023)

Hacohen Y, Banwell B, Ciccarelli O. What does first-line therapy mean for paediatric multiple sclerosis in the current era? *Mult Scler.* 2021 Nov;27(13):1970-1976

Ekmekci O. Pediatric Multiple Sclerosis and Cognition: A Review of Clinical, Neuropsychologic, and Neuroradiologic Features. *Behav Neurol.* 2017;2017:1463570.

Till C, Noguera A, Verhey LH, O'Mahony J, Yeh EA, Mah JK, Sinopoli KJ, Brooks BL, Aubert-Broche B, Collins DL, Narayanan S, Arnold DL, Banwell BL. Cognitive and Behavioral Functioning in Childhood Acquired Demyelinating Syndromes. *J Int Neuropsychol Soc.* 2016 Nov;22(10):1050-1060.

Vargas WS, Noble KG, Banwell B, De Jager P. The educational impact of childhood-onset multiple sclerosis: Why assessing academic achievement is imperative. *Mult Scler.* 2020 Nov;26(13):1633-1637.

Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, Brück W, Ghezzi A, Giovannoni G, Greenberg B, Krupp L, Rostásy K, Tardieu M, Waubant E, Wolinsky JS, Bar-Or A, Stites T, Chen Y, Putzki N, Merschhemke M, Gärtner J; PARADIGMS Study Group. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2018 Sep 13;379(11):1017-1027.

5.8 Stellungnahme von Prof. Dr. Peter Huppke

Datum	27.11.202
Stellungnahme zu	Dimethylfumara
Stellungnahme von	Prof. Dr. Peter Huppke, Universitätsmedizin Jena, Klinik für Neuropädiatrie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Peter Huppke

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bezüglich der Nutzenbewertung möchte ich anmerken, dass die jährliche Schubrate von 0,22 bei Dimethylfumarat in der Studie verglichen mit 0,6 unter IFN- β 1a einen erheblichen Zusatznutzen darstellt. Bei einer Schubrate von 0,6 wird in der Regel eine Umstellung auf ein höher wirksames Medikament notwendig werden. Bezüglich der Nebenwirkungen finde ich die Einordnung einer Flush-Symptomatik als Gefäßerkrankung nicht sinnvoll. Unklar ist mir auch, was mit Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes gemeint ist.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Dimethylfumarat (D-829)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 27. November 2023
von 13:30 Uhr bis 14:22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Biogen GmbH**:

Frau Patel

Frau Henning

Frau Dr. Röseler

Frau Dr. Schneller

Angemeldete Teilnehmende für **Krankheitsbezogenes Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose (KKNMS e.V.)**:

Herr Prof. Dr. Mäurer

Angemeldete Teilnehmende für **St. Josef-Hospital Bochum/Ruhr-Universität Bochum**:

Herr Prof. Dr. Gold

Herr Prof. Dr. Faissner

Angemeldete Teilnehmende für **Universitätsklinikum Jena**:

Herr Prof. Dr. Huppke

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Sanofi-Aventis Deutschland (GmbH)**:

Frau Cramer

Frau Dr. Henke

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Merck Healthcare Germany (GmbH)**:

Frau Unsorg

Frau Giesl

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 13:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir beginnen nach der Mittagspause mit der Anhörung zu Dimethylfumarat, neues Anwendungsgebiet. Wobei „neues Anwendungsgebiet“ ein bisschen übertrieben ist: Das Verfahren hat ja eine etwas längere Genese.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 12.10. dieses Jahres, zu der der pharmazeutische Unternehmer Biogen und als klinische Sachverständige Professor Dr. Faissner und Professor Dr. Gold sowie das Krankheitsbezogene Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose Stellung genommen haben. Als weitere pharmazeutische Unternehmer nehmen Merck Healthcare Germany GmbH und Sanofi-Aventis Deutschland sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller teil.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen. Für Biogen sind anwesend Frau Patel, Frau Henning, Frau Dr. Röseler und Frau Dr. Schneller. Vom Krankheitsbezogenen Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose ist Herr Professor Dr. Mäurer da, und vom St. Josef-Hospital Bochum/Ruhr-Universität Bochum müsste Herr Professor Dr. Gold zugeschaltet sein. Herr Gold?

Ist Herr Professor Dr. Faissner vom St. Josef-Hospital Bochum/Ruhr-Universität Bochum anwesend? Herrn Professor Dr. Huppke vom Universitätsklinikum Jena sehe ich auch noch nicht. Die hatten doch Offenlegungserklärungen vorgelegt; vielleicht kommen sie noch. – Von Sanofi ist Frau Dr. Henke da, Frau Cramer versucht sich gerade einzuwählen. Anwesend sind auch Frau Unsorg und Frau Giesl von Merck und Herr Bussilliat vom vfa.

Ich höre gerade, die Experten sind möglicherweise jetzt da. Herr Professor Dr. Faissner ist da – wunderbar –, und Herr Professor Dr. Gold müsste auch im Zulauf sein. Herr Professor Dr. Huppke ist noch nicht anwesend; dann haben wir immerhin Herrn Faissner.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen. Wer macht das für Biogen? – Frau Patel? Sie haben das Wort.

Frau Patel (Biogen): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren des Unterausschusses Arzneimittel! Vielen Dank für die Möglichkeit, ein paar einleitende Worte zu sagen. Es geht heute um die Anhörung zu Dimethylfumarat in der pädiatrischen Indikation, hier insbesondere bei Kindern und Jugendlichen von 13 bis 18 Jahren.

Ich möchte ganz kurz mein Team vorstellen. Es sind heute dabei Anne Röseler für HTA, Christine Henning für medizinische Fragen und Susanne Schneller für Dossier und Analysen.

Heute geht es um die pädiatrische Indikation, und ich möchte folgende Punkte kurz hervorheben. Die Studie ist eine wirklich gut gemachte Studie. Sie ist randomisiert, kontrolliert und wurde mit einem Vergleichsarm gemacht als einzige Kinderstudie in der Wirksamkeitskategorie 1 der MS-Therapien. Sie ist somit auch versorgungsnah.

Gerade für diese jugendlichen Patienten, die eine vulnerable Patientengruppe sind, ist es wichtig, dass jeder Schub ein schwerwiegendes Ereignis ist; denn jeder Schub trägt auch zu einer bleibenden Behinderung bei. Deswegen muss er verhindert werden. Die „Zeit bis zum ersten Schub“ sollte als separater Endpunkt anerkannt werden; denn sie bildet die Schnelligkeit des Wirkeintritts ab. Gerade bei diesen vulnerablen Kindern und Jugendlichen ist ein schneller Wirkeintritt essenziell.

Der Endpunkt „Zeit bis zur Behinderungsverbesserung“, hier mit dem Ausmaß „erheblich“, ist total patientenrelevant; denn bei der MS, die im Kindesalter beginnt, tritt der Meilenstein

EDSS 4, also eine permanente Gehbehinderung, schon zehn Jahre früher ein als bei MS, die im Erwachsenenalter beginnt.

Als letzten Punkt möchte ich gerne noch die Sicherheitsdaten ansprechen. Die sind bei der pädiatrischen Population und bei den Erwachsenen ähnlich; dies ist in der Fachinfo auch so festgehalten. Es handelt sich um ein gut bekanntes und beschriebenes Sicherheitsprofil mit in der Fachinfo ausführlich beschriebenen Monitoring-Maßnahmen. Diese werden in der Versorgung auch konsequent umgesetzt. Deswegen sollte der Endpunkt „schwere UE“ auch noch ausmaßerheblich anerkannt werden.

In der Gesamtschau sehen wir damit beim Vergleich zwischen Interferon und DMF einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Kinder und Jugendlichen. – Vielen Dank für die Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Patel, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht auch an Sie, an den pharmazeutischen Unternehmer, bevor ich mich an die Kliniker wende. – Sie sind ja bekanntermaßen auch Zulassungsinhaber von Avonex, und vor etwa einem Jahr, also im Dezember 2022, wurde, unter anderem auf der Basis der hier vorliegenden Studie, die Zulassung von Avonex auf Erwachsene beschränkt. Das heißt: Die jetzt in Rede stehende pädiatrische Population ist da ausdrücklich ausgenommen worden.

Können Sie uns hierzu vielleicht ein paar Hintergründe erläutern, damit sich das für uns erschließt, bevor wir dann auf den aktuellen Versorgungsstandard heute, nach der Einschränkung der Zulassung für Avonex, eingehen können? – Frau Henning, bitte.

Frau Henning (Biogen): Dazu möchte ich sagen, dass die Fachinformation etwas älter war und auf den Daten von nur acht Kindern beruhte. Deswegen wurde auch von Seiten der EMA diese Anpassung vorgenommen, dass Avonex nur noch für erwachsene Patientinnen und Patienten zugelassen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann meine Frage an die Kliniker Herrn Mäurer und Herrn Faissner – sofern Herr Gold und Herr Huppke mittlerweile da sind, können Sie sich natürlich auch gerne äußern –: Wie ist der aktuelle Versorgungsstand für die Kinder und Jugendlichen ab 13 mit RRMS, den wir heute in der Bundesrepublik Deutschland sehen? Könnten Sie uns dazu etwas sagen? – Ich würde mit Herrn Mäurer beginnen und dann auf Herrn Faissner übergehen.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Ich tue das sehr gerne, sofern Herr Huppke noch nicht da ist, weil er als Pädiater sicherlich mehr dazu zu sagen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe ihn im Moment noch nicht. – Dann müssen Sie.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Dann tue ich das gerne. – Ich muss bei Frau Patel in Bezug auf „gute Studien“ ein bisschen einhaken. Wir haben im Moment eine sehr gute Studie über Fingolimod, die auch eine Zulassung ab zwölf Jahren hat, und bei der Fingolimod im Double-Blind-/ Double-Dummy-Design gegen Interferon getestet wurde. Das ist aus meiner Sicht eine qualitativ sehr hochwertige Studie. Sie hat die Versorgung der Kinder durchaus verändert, weil man sagen muss: Die Daten sind sehr belastbar, und sie haben sicherlich auch etwas verändert in Bezug auf die Behandlung der kindlichen Multiple Sklerose.

Dann haben wir, wie Sie sagen, aus der Wirksamkeitskategorie 1 natürlich noch Teriflunomid, was gegen ein Placebo getestet worden ist und dementsprechend – das hatten wir vor Kurzem auch hier im selben Kreis verhandelt – sicherlich nicht so aussagekräftige Daten geliefert hat im Vergleich zu der Vergleichsstudie, die Sie ja jetzt letztlich auch für Ihr Präparat akklamieren. Das ist die Versorgungslandschaft im Moment.

Alles andere: Wir haben natürlich Zulassungsausweitungen für bestimmte Interferon-Präparate. Diese reichen teilweise sogar bis in sehr junge Lebensalter, ich glaube, bei Rebif sogar bis zu zwei Jahren. Aber im Endeffekt ist die Versorgungslandschaft bei den Kindern natürlich im Moment sehr gut durch das Fingolimod abgedeckt, keine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Mäurer. – Herr Professor Faissner.

Herr Prof. Dr. Faissner (St. Josef-Hospital Bochum/Ruhr-Universität Bochum): Ich glaube, den Ausführungen von Professor Mäurer gibt es erst einmal nichts Wesentliches hinzuzufügen. Das Einzige, was man vielleicht noch anfügen könnte, wäre, dass es zu anderen Substanzen, die eben auch bei der Multiple Sklerose bei Erwachsenen eingesetzt werden, Kasuistiken gibt und hier und da Fallberichte, aber eben keine randomisierten Studien wie zu den gerade genannten Präparaten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Faissner. – Ich frage noch mal: Sind Herr Huppke oder Herr Gold inzwischen da? – Nein, beide fehlen. – Dann Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Bickel (KBV): Ich habe eine Nachfrage, weil Sie ja gerade das Fingolimod als potenziellen Vergleichspartner ins Spiel gebracht haben. Da würde ich jetzt gerne noch mal nachfragen, ob denn das Anwendungsgebiet von Fingolimod und Dimethylfumarat wirklich deckungsgleich ist; denn da steht ja zum Beispiel: Patienten „mit hochaktiver Erkrankung“ oder „mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender MS“. Vielleicht können Sie noch mal sagen, ob das wirklich das gleiche Anwendungsgebiet betrifft bei Tecfidera und Fingolimod.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Professor Mäurer.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Ja, dazu würde ich sehr gerne etwas sagen, weil das genau das ist, was ich auch in meiner Stellungnahme angemerkt hatte. Frau Patel hat zu Recht gesagt: Eine kindliche MS hat schon einen ziemlichen Impact, auch auf das spätere Leben. Wir wissen, dass die Kinder extrem inflammatorisch sind. Sie haben am Anfang eine sehr hohe Krankheitsaktivität und entwickeln anfangs trotz hoher Krankheitsaktivität meistens überhaupt keine schwere Behinderung. Aber wenn man sie dann Jahre später beobachtet, wenn man guckt, wie viele Kinder mit MS zur Hochschule gehen, ihr Abi schaffen, so wie ihre Altersgenossen, dann sieht man, dass die Erkrankung doch ziemlich viel Impact hatte.

Von daher ist meine Haltung eigentlich: Jede kindliche MS ist per se hochaktiv. Herr Huppke mag das gerne noch kommentieren, aber aus klinischer Sicht würde ich bei Kindern eigentlich wenig Kompromisse zulassen. Ich halte diese Unterscheidung im Moment eigentlich nicht für zeitgemäß nach dem, was wir wissen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Mäurer. – Ich frage noch mal: Herr Huppke?

Herr Prof. Dr. Huppke (Universitätsklinikum Jena): Ja, es tut mir leid. Am Anfang hat mein Lautsprecher nicht funktioniert, sodass ich den Anfang verpasst habe. – Also, generell ist es ja so, dass Dimethylfumarat für die milde oder moderate MS zugelassen ist – so haben wir das jetzt auch in der Leitlinie wieder drinstehen –, während das Fingolimod für die hochaktive MS eingesetzt wird. Das ist tatsächlich nur bedingt sinnvoll, aber das sind halt die Zulassungsbedingungen für diese Medikamente. Tecfidera hat die Zulassung für die milde oder moderate MS, und die gibt es für Fingolimod nicht. Insofern werden die Medikamente unterschiedlich eingesetzt.

Es stimmt, dass die Patienten mit pädiatrischer Multipler Sklerose in der Regel eine hochaktive Multiple Sklerose haben und deswegen inzwischen ja auch überwiegend mit Fingolimod behandelt werden. Aber ich finde auch, dass der Einwand richtig ist, dass Fingolimod und Dimethylfumarat von der Wirkungsstärke her eigentlich besser zusammenpassen im Vergleich mit den Interferonen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Huppke. – Herr Faissner, noch Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Faissner (St. Josef-Hospital Bochum/Ruhr-Universität Bochum): Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, wunderbar. – Dann Frau Bickel, Nachfrage?

Frau Bickel (KBV): Dann noch mal die Frage: Welchen Stellenwert hat denn dann das Tecfidera bei Kindern? Sie sagen ja, dass Sie eigentlich eher das Fingolimod einsetzen. Vielleicht können Sie noch mal aus klinischer Sicht etwas dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? Herr Huppke?

Herr Prof. Dr. Huppke (Universitätsklinikum Jena): Also, aufgrund der Zulassungsbedingungen ist es ja so, dass einige Kinder noch nicht die Voraussetzung für eine hochaktive Multiple Sklerose erfüllen. Dazu haben wir jetzt gerade in den aktuellen Leitlinien wieder die neuen Kriterien formuliert, und es gibt halt einige Kinder, die dann da noch nicht reinfallen, möglicherweise auch, weil man sie so früh entdeckt hat. Für diese Patienten ist das Dimethylfumarat ein gutes Medikament, weil es im Prinzip schon eine relativ gute Wirksamkeit hat und man kein schlechtes Gewissen haben muss, es auch bei den Kindern einzusetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Huppke. – Gibt es Ergänzungen dazu von Herrn Mäurer oder von Herrn Faissner? – Nein, ich sehe Kopfschütteln. – Frau Bickel, Nachfrage?

Frau Bickel (KBV): Ich habe gleich noch eine andere Frage. Die würde ich anschließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann würde ich Frau Duszka vom GKV-SV das Wort erteilen, dann Frau Teupen und dann wieder Frau Bickel.

Frau Duszka (GKV-SV): Vielen Dank. – Meine erste Frage richtet sich auch an die klinischen Stellungnehmer. Uns würde interessieren, welchen Einfluss die schon angesprochene Änderung der Zulassung von Avonex auf die Versorgung der Patientinnen und Patienten hier im Anwendungsgebiet hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? Herr Huppke als Pädiateer?

Herr Prof. Dr. Huppke (Universitätsklinikum Jena): Also, Avonex ist ja jetzt seit Neuestem erst ab 18 zugelassen. Früher war die Zulassung eher schwammig; zumindest ich habe nie so ganz verstanden, wann man das eigentlich einsetzen darf, und wir haben das in letzter Zeit auch zunehmend weniger eingesetzt. Also, ich glaube nicht, dass das einen ganz großen Einfluss auf die Therapielandschaft bei den Kindern und Jugendlichen haben wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzungen dazu von Herrn Faissner oder von Herrn Mäurer? – Keine. Frau Duszka?

Frau Duszka (GKV-SV): Ich habe dazu keine Rückfrage. Ich hätte noch eine zweite Frage, aber kann mich damit auch gerne anstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Teupen, PatV.

Frau Teupen (PatV): Vielen Dank. – Wir hätten inhaltliche Fragen; ich glaube, das passt jetzt auch ganz gut. – Also, wir haben ja noch Mobilitätsendpunkte, kognitive Funktion, Fatigue und Lebensqualität, die natürlich auch für Kinder extrem wichtig ist.

Es gibt ja jetzt Kritik vom IQWiG: Einmal gibt es sehr viele fehlende Werte, und es wird kritisiert, dass die verwendeten Ersetzungsstrategien unter anderem nicht adäquat sind. Vielleicht können Sie noch etwas zu den Daten sagen, warum so viele Werte fehlen und ob Sie noch etwas nachgereicht haben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön. – pU, wer möchte?

Frau Henning (Biogen): Ich würde die Frage gerne nehmen. Zunächst möchte ich darauf eingehen, dass aufgrund der Protokollabweichung keine Standorte oder Teilnehmer aufgrund dieser Abweichung ausgeschlossen wurden. Die meisten Protokollabweichungen beziehen

sich auf die Kategorie Study Procedures Criteria, das heißt, in dieser Kategorie bezogen sich die meisten Abweichungen auf fehlende oder später durchgeführte Untersuchungen. Hier ist zu nennen, dass die später durchgeführten Untersuchungen dem jeweiligen Zeitraum der Visiten zugeordnet wurden und somit auch in die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen miteinbezogen wurden.

Man hat auch eine Post-hoc-Analyse der Protokollpopulation für den primären Punkt und für einige wichtige sekundäre Endpunkte und die jährliche Schubrate vorgenommen. Dabei waren die Ergebnisse der Analysen insgesamt ähnlich denen der ITT-Population.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt eine Nachfrage. War das jetzt Frau Schneller, oder wer hat jetzt gerade geantwortet?

Frau Dr. Schneller (Biogen): Ich habe nichts hinzuzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Ich konnte das jetzt nur nicht verifizieren, weil ich da zwei Leute auf dem auf dem Bildschirm sehe. – Frau Teupen, haben Sie eine Nachfrage?

Frau Teupen (PatV): Es ist nicht ganz klar, ob das eigentlich meine Frage war. Ich wollte eigentlich noch mal zu den Werten fragen: Was ist denn da rausgekommen? Ich habe diese Sache mit der Ersetzungsstrategie nicht ganz verstanden, Frau Henning. Vielleicht können Sie das noch mal erläutern.

Frau Henning (Biogen): Ich würde Frau Schneller bitten, zu den Daten noch zu ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schneller, bitte.

Frau Dr. Schneller (Biogen): Sie hatten ja die Kognition, die Fatigue und die Quality of Life. Zur Kognition: BVMT und SDMT wurden erst späteren Protokollversionen hinzugefügt. Deswegen fehlen da zu Beginn Werte.

Was man bei den Responder-Analysen gemacht hat: Man hat Non-Response, also NRI, eingesetzt. Und wir sehen hier bei der Verbesserung oder Verschlechterung mit der Skalenspannweite von 15 Prozent eben keinen signifikanten Unterschied in beiden Instrumenten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt hat sich Frau Janke vom IQWiG gemeldet.

Frau Dr. Janke (IQWiG): Ja, gerne eine Frage direkt dazu. Generell – vielleicht kann ich da direkt einhaken – ist es ja so, dass es erst mal kein Problem ist, wenn Tests erst mit einer späteren Protokollversion eingeführt werden und aus dem Grund Werte in den Auswertungen nicht berücksichtigt werden. Jetzt war es in dem Fall so, dass wir das in der Dossierbewertung relativ umfangreich kommentiert haben, dass uns eben die Information fehlte, bei wie vielen Patientinnen und Patienten wirklich das der Grund für die fehlenden Werte war, und zu welchem Anteil fehlende Werte aus anderen, gegebenenfalls potenziell auch informativen Gründen vorliegen. Vielleicht bezog sich die Frage von Frau Teupen auch auf diesen Punkt.

Ein anderes Problem, was wir noch mit den vorliegenden Auswertungen zu den Funktionstests hatten, war, dass uns auch keine Quelle vorgelegt wurde, wie beispielsweise ein Manual, aus dem hervorgehen würde, welche Auswertungen da eigentlich vorgesehen sind. Dazu haben Sie auch nichts vorgelegt. Diese Informationen zu den vorgesehenen Auswertungen und zur Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die eigentlich grundsätzlich Erhebungen vorliegen sollten – auch zu Studienbeginn –, die fehlten uns also. Und soweit ich das gesehen habe, haben Sie die auch mit der Stellungnahme nicht vorgelegt. Da wäre jetzt noch mal meine Frage: Warum nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Janke. Wer macht das für den pU? – Frau Schneller, bitte.

Frau Dr. Schneller (Biogen): Zu dem Manual. Da beziehen Sie sich wahrscheinlich auf die Zusammenfassung der drei Lernversuche, wenn ich das richtig verstanden habe. Das war einfach im Protokoll nicht so festgelegt. Wir haben da auch Nachforschungen angestellt, ob das so in den Daten vorhanden ist, und im Datensatz sind eben keine zusammengefassten Analysen vorhanden. Deswegen können wir die auch nicht vorlegen. Das war per Protokoll und per Auswertung so in den Daten festgelegt bzw. angelegt.

Zu den fehlenden Werten aufgrund der Protokolländerung kann ich jetzt keine weiteren Details geben, als ich vorher schon gegeben habe. Wir müssen dann einfach noch einmal in die Daten gucken. Aber wenn sie verspätet eingeführt werden, dann sind manche Patienten ja schon weiter in ihrem Studienverlauf, und somit können ja keine Werte zum Baseline vorliegen.

Ich weiß nicht, ob ich die Frage richtig verstehe. Vielleicht könnten Sie das noch mal kurz für mich schärfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Janke.

Frau Dr. Janke (IQWiG): Ja, gerne. – Grundsätzlich wäre für uns die Information notwendig gewesen, wie viele Patienten genau aus diesem Grund einen fehlenden Wert haben, und wie viele Patienten aus anderen Gründen fehlende Werte haben. Das müsste sich ja dann auf Basis der Daten auch nachvollziehen lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – pU?

Frau Dr. Schneller (Biogen): Also, da müsste ich noch mal in die Daten gucken. Die liegen mir jetzt so nicht vor. Die haben wir so nicht angefragt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. Dann schauen Sie noch mal. – Frau Teupen, Frage beantwortet?

Frau Teupen (PatV): Ja, wunderbar. Dank Frau Janke ist es, glaube ich, klarer geworden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Fasshauer hat eine Frage: zu dem Komplex oder einem anderen Bereich?

Frau Fasshauer (PatV): Nicht nur zur Kognition; natürlich ist das eine wichtige Funktion aus Patientensicht. Mich interessiert natürlich auch nicht nur, wie die Schubrate reduziert wird, sondern auch die bestätigte Behinderungsprogression. EDSS-basiert sind ja da auch keine geeigneten Daten da bzw. nicht der Nachweis, dass da eine Verbesserung ist.

Ich meine, hier geht es um MS zu Beginn des Lebens, also um Kinder und Jugendliche, bei denen das Schubereignis natürlich einen Rückschlag bedeutet und Schwierigkeiten bedeutet. Aber es sollte letzten Endes eben auch eine Auswirkung auf die Behinderungsprogression haben. Könnte jemand etwas dazu sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich schaue. – Frau Henning.

Frau Henning (Biogen): Es geht darum: Bei der bestätigten 24-Wochen - Behinderungsprogression sehen wir keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Allerdings betrug die Anzahl der Patienten in der DMF-Gruppe drei und in der Interferon-Gruppe vier Patienten, die eine Behinderungsprogression aufgewiesen haben, was sich damit deckt, dass wir in den pädiatrischen Patienten in dieser früheren Phase noch keine akkumulierte Behinderung sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war ja das, was Herr Huppke und Herr Mäurer eben auch ein Stück weit adressiert hatten. Gibt es aus Sicht der Kliniker dazu noch eine Anmerkung zu machen? – Ja, bitte schön, Herr Mäurer.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Genau das ist der Punkt. Letztlich sagt man, dass man es den Kindern nicht unbedingt ansieht, wie schwer das ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war das mit dem Abitur und dem Studium.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Genau. Deswegen wäre es mir persönlich sehr wichtig, auch wenn das vielleicht nicht ganz so gerne gehört wird, auch bei den Patientenvertretern, auf das MRT zu gucken. Beim MRT sind die Daten, finde ich, auch ein bisschen schwer zu durchschauen; T1-Gadolinium aufnehmende Läsionen wären für mich in dieser Phase tatsächlich sehr interessant. Aber die Daten, die da vorgelegt werden, sind ja nun auch nicht besonders überzeugend, oder täusche ich mich da?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mäurer. – pU?

Frau Patel (Biogen): Wir haben die Daten zu Gadolinium gerade nicht vorliegen, weil die normalerweise gar nicht anerkannt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Frau Fasshauer, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Fasshauer (PatV): Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Dann Frau Bickel und dann Frau Duszka.

Frau Bickel (KBV): Vielen Dank. – Ich habe zwei Fragen, zum einen an die Kliniker: Wie schätzen Sie den Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub“ ein? Die Krankheitsschübe sind ja vom IQWiG anerkannt worden. Es geht jetzt um die Frage: Was ist mit dem Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub“? Es gibt ja darüber hinaus noch wichtige weitere Informationen, die für Sie im klinischen Alltag relevant sind. Das ist meine Frage an die Kliniker.

Dann habe ich eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wann ist denn die Zulassung von Avonex auf Erwachsene beschränkt worden? Denn wir haben ja hier diesen Zustand, dass das Verfahren von Dimethylfumarat ausgesetzt wurde vor dem Hintergrund des Patentrechtsstreits, und es ist ja wieder in den Stand versetzt worden in diesem Dimethylfumarat-Verfahren vom 16. Juni 2022. Wann ist denn die Zulassung für das Interferon eingeschränkt worden? – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann fangen wir mit den Klinikern an. Erste Frage: Zeit bis zum ersten bestätigten Schub. Wer möchte dazu etwas sagen? – Bitte, Herr Huppke.

Herr Prof. Dr. Huppke (Universitätsklinikum Jena): Das spielt natürlich schon eine riesige Rolle. Es ist ja so, dass nach der neuen Leitlinie sowohl für die Erwachsenen als auch für die Kinder ein Schub unter Therapie dazu führt, dass die Therapie umgestellt wird, das heißt, dass wir dann in die nächsthöhere Wirkklasse wechseln.

Man muss sich klarmachen: Ein Schub bedeutet, dass inzwischen, statistisch gesehen, acht neue Läsionen im MRT entstanden sind, sodass man bei jedem Schub eigentlich schon davon ausgehen muss, dass man einen erheblichen Krankheitszuwachs, eine Progression hat, damit ein Schub entstehen kann. Und dieser Schub entsteht natürlich, statistisch gesehen, irgendwann. Aber je mehr Läsionen im Hirn entstehen, desto schneller kommt dann auch der nächste erste Schub, sodass das schon eine große Rolle spielt.

Im Allgemeinen versuchen wir aber heutzutage eigentlich, die Kinder so mit den Medikamenten einzustellen, dass sie keine Schübe mehr haben, also dass man diesen Punkt gar nicht erreicht, sondern dass wir das Fortschreiten der Erkrankung vorher im MRT feststellen und dann schon die Therapie beenden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Huppke. – Ergänzungen, Herr Mäurer? Herr Faissner? – Herr Mäurer schüttelt den Kopf, Herr Faissner auch. – Okay, dann zur zweiten Frage: Avonex, Einschränkungen. pU? – Frau Henning.

Frau Henning (Biogen): Die Einschränkung gilt seit dem Dezember 2022.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war, was ich eingangs dann auch richtig genannt hatte. – Frau Bickel?

Frau Bickel (KBV): Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Duszka, GKV-SV.

Frau Duszka (GKV-SV): Ich würde gerne an Herrn Hälbig abgeben. Es gab ein paar technische Probleme mit der Meldung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Hälbig, bitte.

Herr PD Dr. Hälbig (GKV-SV): Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich habe noch mal einen Punkt zu adressieren, der eben schon mal Gegenstand der Diskussion war, und zwar der Stellenwert von Avonex bzw. grundsätzlich den Interferonen beta-1a. Ich habe jetzt die Kliniker so verstanden, dass der Stellenwert hier relativ ist und im Prinzip andere Wirkstoffe in der Indikation eher führend und relevant sind. Ich stelle diese Frage natürlich einerseits mit Blick auf die Frage, was im Versorgungskontext als richtig und relevant erachtet wird, und zum Zweiten natürlich auch dahin gehend, was wir vor dem Hintergrund dann als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung bestimmen.

Wir haben jetzt diese Zulassungsänderung, und die Frage ist, welche Konsequenzen das tatsächlich für die Bestimmung der ZVT hat. Das ist meines Erachtens noch nicht so ganz klar herausgearbeitet worden, selbst wenn wir zur Kenntnis genommen haben, dass Sie den Stellenwert der Interferone hier eher relativiert sehen. Aber für uns hat das im Rahmen der Nutzenbewertung natürlich die Konsequenz, dass wir mit der ZVT, so wie sie bisher bestimmt war, Schwierigkeiten haben, die Studie anzuerkennen und für die Nutzenbewertung heranzuziehen.

Vor dem Hintergrund würde ich Sie noch einmal bitten wollen, vielleicht dazu auszuführen, und zwar nicht nur zu Avonex, sondern auch zu Rebif. Hier gibt es ja nun keine Änderung der Zulassung, keine neuen Daten, und formal könnte man sagen: Wenn man sich wirklich nur auf die beiden Wirkstoffe bzw. Präparate bezieht, könnte man unterscheiden.

Auf der anderen Seite ist die Zulassung bei Rebif ja auch nicht wirklich so ganz klar, und auch da gibt es ja doch Unsicherheiten und gewisse Einschränkungen. Und da wir eigentlich die Administrationsmodi bei der Bewertung, insbesondere der Bestimmung der ZVT, nicht wirklich in Anschlag bringen, ist die Frage, welche Konsequenzen sich dann unter Umständen auch für das Rebif ergeben.

Wenn Sie zu dem komplexen Fragenkonvolut noch mal Stellung nehmen würden, wären wir sehr dankbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Hälbig. Wer möchte beginnen? – Herr Professor Huppke vielleicht?

Herr Prof. Dr. Huppke (Universitätsklinikum Jena): Also, ich finde das jetzt schwer zu beantworten. Wir teilen ja die pädiatrische Multiple Sklerose bei Diagnosestellung in mild oder moderat oder hochaktiv ein. Dementsprechend wählen wir dann Medikamente aus der Kategorie 1, und dazu gehören das Dimethylfumarat, die Interferone, das Glatirameracetat und das Teriflunomid. Eigentlich ist es so, dass man den Patienten oder den Eltern diese Medikamente vorstellt und dann gemeinsam überlegt, welches Medikament man auswählt anhand der Nebenwirkungen und zu erwartenden Wirkungen.

Wenn die Patienten die Kriterien für die hochaktive Multiple Sklerose erfüllen, dann besprechen wir mit ihnen ein Medikament aus der Wirkungsgruppe 2 oder 3. Insofern ist es schon so, dass das Dimethylfumarat auch aufgrund der Zulassungsbestimmung nicht gleichwertig mit Fingolimod einzusetzen ist, sondern eher mit den Interferonen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Huppke. – Ergänzungen, Herr Mäurer, Herr Faissner?

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Ja, ich kann gerne noch mal dazu Stellung nehmen, auch wenn ich einschränkend sagen muss: Ich habe natürlich begrenzte Erfahrungen mit Kindern. Aber nach den Erfahrungen, die ich mit Kindern und Jugendlichen gemacht habe, muss man ganz klar sagen: Die bringen sie kaum in einer parenteralen Therapie so gut unter. Ich würde tatsächlich bestätigen, dass die parenteralen Präparate, also damit die ganzen Interferone, für Kinder extrem belastend sind, auch wegen der grippeähnlichen Nebenwirkungen; es gibt immer sehr große Diskussionen mit den Eltern. Und im Endeffekt versucht man dann doch irgendwie – oder man hat es zumindest früher immer versucht –, die Kinder auf irgendetwas Orales zu bringen, weil es einfach auch die Situation in den Familien entspannt. Von daher würde ich Ihnen absolut recht geben, wenn Sie in den Raum stellen, dass das als zweckmäßige Vergleichstherapie im Moment vielleicht gar nicht mehr so relevant ist.

Und ich möchte die Bemerkung von Herrn Huppke aufgreifen. Er hat uns ja auch gesagt: Das Wesentliche bei Kindern ist, die Erkrankung so schnell wie möglich zu silencen, so weit es geht. Von daher würde ich heutzutage ganz ehrlich alles an dem vermessen, was am besten abschneidet, und das, muss man sagen, ist halt im Moment die S1P-Modulation.

Die einzige Einschränkung, die ich aus klinischer Sicht machen würde, wäre: Klar, das sind Medikamente, die auch schon ein ganz gutes Nebenwirkungsspektrum haben. Da hätte so eine Ergänzung mit Dimethylfumarat, was ja generell ein sehr günstiges Nebenwirkungsspektrum hat – es wurde ja auch sehr schön gesagt: angenehm –, einen gewissen klinischen Nutzen, sage ich mal. Aber aus Ihrer Sicht natürlich, aus Sicht des IQWiG, würde ich sagen: Sie liegen gar nicht so falsch mit dem, was Sie in den Raum gestellt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Mäurer. – Ergänzungen oder Anmerkungen, Herr Prof. Faissner? – Nein, das sehe ich nicht. Dann frage ich noch mal: Herr Hälbig, Frage beantwortet. Nachfrage?

Herr PD Dr. Hälbig (GKV-SV): Keine Nachfragen, haben Sie vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Frau Scheiderbauer von der PatV.

Frau Scheiderbauer (PatV): Ich habe noch ein paar Nachfragen, weil ich im Grunde nicht ganz genau weiß, worauf die Experten oder die Kliniker hinauswollen. Meiner Kenntnis nach gibt es keine Langzeitdaten dazu, was aus Kindern wird in Abhängigkeit von der nominalen Aktivität ihrer Erkrankung und der MRT-Aktivität. Man weiß natürlich, dass es schwere und sehr aktive Verläufe gibt, auch klinisch aktive Verläufe, und den Kindern muss man helfen. Aber man weiß meines Wissens im Grunde noch gar nicht, ob die Therapie jetzt wirklich die Langzeitverläufe verbessert, weil es diese Daten naturgemäß nicht geben kann und die ganzen Zulassungsstudien ja eher kürzere Zeiträume abdecken.

Das heißt: Wie sicher sind Sie sich denn, dass jede MS bei Kindern eine hochaktive ist, oder wie teilen Sie in mild oder moderat zu Beginn ein? Was sollen wir daraus jetzt für Schlüsse für dieses Verfahren ziehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Scheiderbauer. – Herr Mäurer, Sie hatten eben die Begrifflichkeit geprägt, eigentlich sei im kindlichen Alter jede MS als hochaktiv zu klassifizieren mit Blick auf das, was sich dann à la longue zeigt. Wollen Sie beginnen? Ich glaube, darauf rekurriert Frau Scheiderbauer, weil Herr Huppke sich ja doch für eine Differenzierungsmöglichkeit und sogar eine Notwendigkeit ausgesprochen hatte, wenn ich das richtig bei mir abgespeichert habe; da gab es ja einen kleinen Dissens in Ihren Äußerungen.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Ja, wahrscheinlich keinen Dissens, aber ich sage mal so: Natürlich hat Frau Scheiderbauer recht: Wir haben jetzt noch nicht die langen Beobachtungen der PARADIGMS-Studie. Aber ich hatte zumindest letztes Jahr auf dem ECTRIMS einen zusammenfassenden Vortrag von Brenda Benwell gehört, in dem sie praktisch schon in die

Zukunft geguckt hat und genau diese Daten so gezeigt hat, dass sie Fingolimod eben für einen echten Gamechanger in der pädiatrischen MS hält. Das kann ich nur so wiedergeben.

Und Sie wissen: Meine Haltung ist, dass ich eigentlich jede MS als ziemlich gefährlich und hochaktiv einstufe. Das ist so mein Grundsatz, und bei Kindern noch mehr, weil sie halt so inflammatorisch ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mäurer. – Herr Huppke.

Herr Prof. Dr. Huppke (Universitätsklinikum Jena): Es gibt natürlich keine Langzeitdaten. Die würden mich natürlich auch unglaublich interessieren: Wie geht es unseren Patienten nach 30 oder 40 Jahren? Haben wir es tatsächlich geschafft, die sekundäre Progredienz abzuwenden? Ich kann Ihnen aber sagen, dass ich ja schon seit Anfang der 2000er pädiatrische MS-Patienten betreue und da schon viele Kinder mit schweren Behinderungen an die Erwachsenen-Neurologen übergeben habe.

Heutzutage passiert das nicht mehr. Also, wir haben jetzt wirklich schon ganz andere Therapiemöglichkeiten. Das kann man wirklich nicht aus dem Erwachsenenbereich übertragen, wie hochaktiv diese Patienten bei uns häufig sind. Und die akquirieren tatsächlich auch schon in den ersten zwei, drei Jahren – einfach aufgrund der ständigen Schübe, die sie haben – Behinderungen. Die haben dann durchaus auch drei bis vier Schübe im Jahr. Das kann man sich ja bei Erwachsenen nicht so vorstellen.

Insofern ist die Perspektive der Neurologen da vielleicht nicht so richtig, sondern wir haben es bei den Kindern und Jugendlichen wirklich mit einem ganz anderen Patientenkollektiv zu tun. Das betrifft nicht hundertprozentig alle, aber doch recht viele, muss man sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Huppke. – Herr Professor Faissner: Ergänzungen, Anmerkungen? – Keine, danke. Dann frage ich Frau Scheiderbauer: Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Scheiderbauer (PatV): Die Nachfrage ist eher – ich glaube, Frau Bickel hat es eben schon mal gefragt –, welche Patienten das denn jetzt sind, die dafür in Frage kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Huppke?

Herr Prof. Dr. Huppke (Universitätsklinikum Jena): Die, die in die Kategorie 1 fallen, also die milde oder moderate MS, für die ich kein Fingolimod geben darf, weil das dafür nicht zugelassen ist. Da kommen dann die Krankenkassen und schicken eine Regressforderung an mich. Das ist unser Problem. Wir haben ja keine freie Therapiewahl. Auch im Bereich der hochaktiven MS sind wir total eingeschränkt. Wir müssen alle Patienten erst mal mit Fingolimod behandeln, bis sie dann an dem Fingolimod scheitern – obwohl ich genau weiß, dass sie daran scheitern werden. Ansonsten bekomme ich eine Regressforderung von den Krankenkassen.

Also, so ganz toll finde ich die Therapielandschaft für unsere Jugendlichen nicht. Wir haben halt noch keine freie Wahl. Und wenn wir aufgrund der Kriterien, die wir ja aus der Neurologen-Leitlinie übernommen haben, keine hochaktive MS diagnostizieren können, sind wir darauf angewiesen, einen Wirkstoff aus der Kategorie 1 zu nehmen und damit dann viele Kinder oder Jugendliche schon in eine gescheiterte Therapie reinzunehmen, einfach aufgrund der Zulassung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Huppke. Ergänzungen dazu? – Sehe ich nicht. Frau Scheiderbauer?

Frau Scheiderbauer (PatV): Nein, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann Frau Bickel von der KBV und anschließend Frau Janke vom IQWiG.

Frau Bickel (KBV): Ich habe nach wie vor ein bisschen ein Problem damit, die Label von Dimethylfumarat und Fingolimod in Einklang zu bringen. Bei Dimethylfumarat steht ja ganz klar: Die Patienten dürfen, wenn sie schon eine krankheitsmodifizierende Therapie bekommen haben, nicht hochaktiv sein. So steht es in dem Label von Dimethylfumarat. Deswegen ist es natürlich auch ein bisschen schwierig, dass das BfArM bzw. die EMA das Label dann so anders ausgesprochen hat.

Ich habe aber bezüglich dieser Studie trotzdem noch mal eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. 14 Prozent der Patienten – das konnte ich sehen – waren ja auch vorbehandelt mit krankheitsmodifizierender Therapie. Vielleicht da noch mal die Frage – das war ja auch offengeblieben –: Wie viel Prozent hatten da eine hochaktive Form? Denn es wäre ja die Voraussetzung, dass sie nicht hochaktiv sein dürfen, wenn sie schon eine krankheitsmodifizierende Therapie haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. Wer macht das für den pU? – Frau Henning, bitte.

Frau Henning (Biogen): Bezogen auf die Studie gehen wir erst mal nicht davon aus, dass hochaktive Patienten eingeschlossen wurden. Erstens hatten die Patienten keine hohe Schubfrequenz; im Median mehr als einen Schub im vergangenen Jahr bzw. zwei Schübe in den vergangenen zwei bis drei Jahren. Zusätzlich waren die meisten – Sie hatten ja die 14 Prozent angesprochen – mit Interferonen vorbehandelt, und sie mussten laut Haupteinschlusskriterien auch neurologisch stabil sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, Nachfrage?

Frau Bickel (KBV): Nein, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann Frau Janke, IQWiG.

Frau Dr. Janke (IQWiG): Ich würde gerne auch noch mal auf die Studiendaten zu sprechen kommen. Es war ja so, dass wir in der Bewertung eine Vielzahl von fehlenden Informationen beschrieben haben, die Sie uns weder im Dossier noch mit den Stellungnahmen übermittelt haben. Das jetzt alles aufzuzählen, würde hier, glaube ich, zu weit führen. Wir hatten ja gerade schon die fehlenden Informationen zu den vorgelegten Auswertungen bei den kognitiven Funktionstests thematisiert. Darüber hinaus fehlten beispielsweise auch Auswertungen zu den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen und beispielsweise auch die endpunktspezifischen Beobachtungsdauern für die relevante Teilpopulation der Kinder und Jugendlichen ab 13 Jahren.

Zu der letzten Information würde ich gerne noch mal nachfragen, weil diese eben auch von besonderer Bedeutung für die Bewertung gewesen wäre. In der vorliegenden Studie hatten wir ja das Problem, dass wir sehr viel mehr Kinder und Jugendliche mit einem Therapie- und Studienabbruch im Vergleichsarm als im Interventionsarm hatten und dass sich daraus eben Unterschiede in der Beobachtungsdauer zwischen den Studienarmen ergeben haben. Dabei ist uns die Größenordnung für die relevante Teilpopulation letztlich unklar geblieben. Wir haben näherungsweise Daten für die Gesamtpopulation der Studie betrachtet, aus denen wir abgeleitet haben, dass wir dennoch relative Risiken heranziehen können. Letztlich konnten wir aber aufgrund dieser fehlenden Informationen auch die Effekte für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen nicht quantifizieren. Da wäre noch mal meine Nachfrage an den Hersteller, warum diese Informationen nicht übermittelt wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Janke. – Wer macht das für den pU?

Frau Dr. Schneller (Biogen): Ich bin jetzt, glaube ich, gerade nicht so gut zu hören. Können Sie mich hören? ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt hört man gar nichts. Jetzt sind Sie völlig abgehackt.

Frau Dr. Schneller (Biogen): Kann man mich jetzt wieder verstehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt geht es wieder, ja.

Frau Dr. Schneller (Biogen): Also, die erste Frage bezog sich auf die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Ich habe verstanden: Sie zählen da auf die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ohne die Inkludierung der Grunderkrankung. Das ist natürlich immer schwierig zu analysieren, weil man dann ja quasi subjektiv beurteilen würde, was ein SUE ist und was nicht. So ist ja ein SUE streng definiert zur Hospitalisierung, und da haben wir die Gesamtraten ja vorgelegt. Da sehen wir unter DMF eben 20 Prozent und unter Interferonen 31 Prozent mit einem schwerwiegenden Ereignis.

Bei der Beobachtungsdauer haben wir Ihrem Bericht entnommen, dass dieser Fakt der unterschiedlichen Beobachtungsdauer gesehen wird und dass aber trotzdem die relativen Risiken herangezogen werden können, weil eben, wie im IQWiG-Bericht beschrieben ist, die relativen Risiken durchaus beurteilbar sind.

Zu den Therapie- und Studienabbrüchen. Wir haben einen umfassenden Appendix zum Modul vorgelegt, über 1 700 Seiten. Bei den Studienabbrüchen haben wir – Moment, ich muss da einmal nachschauen – 7 gegen 13 Prozent der Patienten und bei Therapieabbruch eben auch 7 gegen 13 Patienten, was nicht signifikant unterschiedlich ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Janke.

Frau Dr. Janke (IQWiG): Vielleicht noch einmal eine kurze Nachfrage oder Anmerkung zu den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse oder auch Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse unter Ausschluss der erkrankungsbezogenen Ereignisse. Da war es ja so, dass die das PT Multiple-Sklerose-Rezidiv auch miterhoben haben und dass das auch in den Auswertungen mit drin war. Das haben wir in der Bewertung auch beschrieben. Es wäre also jetzt, glaube ich, weniger subjektiv, das da tatsächlich herauszurechnen.

Bezüglich der Therapieabbrüche ist uns jetzt nach der Stellungnahme gar nicht mehr unklar, wie viele Therapieabbrüche es insgesamt gab, sondern eher, wie sich das auf die endpunktspezifischen Beobachtungsdauern auswirkt. Das haben Sie jetzt noch nicht wirklich adressiert.

Frau Dr. Schneller (Biogen): Also, bei den SUE kann ich noch einmal nachsenden, dass 21 Prozent ein MS-Rezidiv hatten. Bezüglich der Beobachtungsdauern sehen wir das so, dass im Bericht ja eben auch stand, dass es durchaus beurteilbar ist. Deswegen sind wir dem nicht weiter nachgegangen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Janke.

Frau Dr. Janke (IQWiG): Okay, das nehme ich jetzt so zur Kenntnis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. Weitere Fragen, Anmerkungen? – Keine. Dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, zusammenzufassen.

Frau Patel (Biogen): Vielen Dank für die Möglichkeit der Anhörung bei der pädiatrischen Indikation von DMF. Wir denken immer noch, dass es eine gut gemachte Studie ist in der Kinderindikation, hier bei Jugendlichen von 13 bis 18 Jahren, da sie einen aktiven Vergleichsarm hat – auch innerhalb der Wirksamkeitskategorie 1 –, alle Medikamente eigentlich aufgeführt waren und wir davon eins ausgewählt haben.

Sowohl die Schubrate als auch die Zeit bis zum ersten Schub sind schwerwiegende Ereignisse für diese vulnerable Patientengruppe. Die Behinderungsverbesserung ist ein wichtiges Therapieziel, gerade für diese Gruppe der Jugendlichen, und das Sicherheitsprofil ist gut bekannt und beschrieben. Auch die Monitoring-Maßnahmen werden in der Versorgung konsequent umgesetzt. Für die Kinder und Jugendlichen gibt es einen beträchtlichen Zusatznutzen mit der DMF-Therapie. – Schönen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Patel, an Sie und an Ihr Team dafür, dass Sie uns die Fragen beantwortet haben. – Danke auch an Herrn Prof. Huppke, Herrn Prof. Mäurer und Herrn Prof. Faissner dafür, dass Sie uns als Experten zur Verfügung gestanden haben. – Wir werden das, was hier besprochen wurde, jetzt natürlich zu diskutieren haben.

Damit ist diese Anhörung beendet. Ich bedanke mich.

Schluss der Anhörung: 14:22 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2021-B-213 Dimethylfumarat

Stand: September 2021

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Dimethylfumarat

zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit RRMS

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Nutzenbewertungsbeschlüsse nach § 35a SGB V

- Fampridin: Beschluss nach § 35a SGB V vom 2. August 2012
- Teriflunomid: Beschluss nach § 35a SGB V vom 20. März 2014
- 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 (RMS und PPMS)
- 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

Therapiehinweise zu Arzneimittelanwendungen

Alemtuzumab: Arzneimittelrichtlinie Anlage IV; Therapiehinweis vom 15. September 2016

Natalizumab: Arzneimittelrichtlinie Anlage IV; Therapiehinweis vom 16. Oktober 2009

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dimethylfumarat L04AX07 Tecfidera®	Tecfidera wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten sowie Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (MS) angewendet.
Interferon beta-1a, L03AB07 Avonex®	<p>AVONEX ist indiziert für die Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (MS). In klinischen Studien war diese durch mindestens zwei akut auftretende Exazerbationen (Schübe) während der letzten drei Jahre gekennzeichnet ohne Hinweise auf ein kontinuierliches Fortschreiten der Erkrankung zwischen den Schüben. AVONEX verlangsamt das Fortschreiten der Behinderung und verringert die Häufigkeit von Schüben. – Patienten nach einem einmaligen demyelinisierenden Ereignis mit aktivem, entzündlichen Prozess, wenn dieses demyelinisierende Ereignis eine intravenöse Kortikosteroidtherapie rechtfertigt, alternative Diagnosen ausgeschlossen wurden und ein hohes Risiko für die Entwicklung einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose besteht (siehe Abschnitt 5.1). <p>AVONEX ist bei Patienten, die eine progrediente Form der MS entwickeln, abzusetzen.</p> <p><u>Kinder und Jugendliche:</u></p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von AVONEX bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 16 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8 und 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.</p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von AVONEX bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</p>
Rebif®	<p>Rebif wird angewendet zur Behandlung von Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose. In klinischen Studien wurde dies durch zwei oder mehr akute Schübe innerhalb der vorausgegangenen zwei Jahre charakterisiert (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne vorhandene Schubaktivität konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1).</p>

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Dimethylfumarat

zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit RRMS

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

	<p><u>Kinder und Jugendliche:</u></p> <p>Es wurden keine formellen klinischen Prüfungen oder pharmakokinetischen Studien mit Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. In einer retrospektiven Kohortenstudie mit Kindern und Jugendlichen wurden jedoch Sicherheitsdaten zu Rebif aus den Patientenakten von Kindern (n = 52) und Jugendlichen (n = 255) erhoben. Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Kindern (2 bis 11 Jahre alt) und Jugendlichen (12 bis 17 Jahre alt), die Rebif 22 Mikrogramm oder 44 Mikrogramm subkutan dreimal wöchentlich erhalten, dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt.</p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rebif bei Kindern im Alter von weniger als 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Rebif darf in dieser Altersgruppe nicht angewendet werden.</p>
Interferon beta-1b L03AB08 Betaferon®, Extavia®	<p>Betaferon wird angewendet zur Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit erstmaligem demyelinisierendem Ereignis mit aktivem entzündlichem Prozess, wenn dieses Ereignis schwer genug ist, um eine intravenöse Kortikosteroidtherapie zu rechtfertigen, wenn mögliche Differentialdiagnosen ausgeschlossen wurden und wenn bei diesen Patienten der Beurteilung zufolge ein hohes Risiko für das Auftreten einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose besteht (siehe Abschnitt 5.1). - Patienten mit schubweise verlaufender Multipler Sklerose, die in den letzten zwei Jahren zwei oder mehr Schübe durchgemacht haben. - Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose, die sich in einem akuten Krankheitsstadium befinden, d.h. klinische Schübe erfahren. <p><u>Kinder und Jugendliche</u></p> <p>Es wurden keine klinischen oder pharmakokinetischen Studien bei Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. In begrenztem Umfang vorliegende veröffentlichte Daten deuten jedoch darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Jugendlichen von 12 – 16 Jahren, denen Betaferon 8,0 Mio. I.E. jeden zweiten Tag subkutan injiziert wird, ähnlich ist wie bei Erwachsenen. Zur Anwendung von Betaferon bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine Daten vor. Daher sollte Betaferon bei dieser Patientenpopulation nicht angewendet werden.</p>
Azathioprin L04AX01 Imurek®	<p>Imurek ist angezeigt bei schubförmiger Multipler Sklerose, wenn eine immunmodulatorische Therapie angezeigt und eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist, oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde.</p>

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Dimethylfumarat

zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit RRMS

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

	<p><u>Kinder und Jugendliche</u></p> <p>Multiple Sklerose</p> <p>Erfahrungen zur Anwendung von Azathioprin bei Multipler Sklerose im Kindesalter liegen nicht vor. Daher wird die Anwendung von Azathioprin bei Kindern in dieser Indikation nicht empfohlen.</p>
<p>Glatirameracetat L03AX13</p> <p>Glatirameracetat AbZ</p>	<p>Glatirameracetat AbZ wird angewendet zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose (MS) (wichtige Informationen über die Patientengruppe, in der die Wirksamkeit belegt wurde, siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Glatirameracetat AbZ ist nicht indiziert bei primär oder sekundär progredienter MS.</p> <p><u>Kinder und Jugendliche</u></p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Glatirameracetat bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Die in begrenztem Umfang vorhandenen veröffentlichten Daten weisen jedoch darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Jugendlichen von 12 bis 18 Jahren, die täglich 20 mg Glatirameracetat subkutan erhalten, mit dem von Erwachsenen vergleichbar ist. Zur Anwendung von Glatirameracetat bei Kindern unter 12 Jahren liegen nicht genügend Daten vor, um eine Empfehlung zur Anwendung geben zu können. Daher ist Glatirameracetat bei dieser Patientengruppe nicht anzuwenden.</p>
<p>Teriflunomid L04AA31</p> <p>Aubagio®</p>	<p>AUBAGIO ist zur Behandlung erwachsener Patienten und von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) angezeigt. Siehe Abschnitt 5.1 für weitere Informationen über die Patienten, bei denen die Wirksamkeit nachgewiesen wurde.</p>
<p>Fingolimod L04AA27</p> <p>Gilenya®</p>	<p>Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten und Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Ausnahmen und Informationen zu Auswaschphasen siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-213 (Dimethylfumarat)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 11. August 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche	5
3 Ergebnisse	6
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	6
3.2 Cochrane Reviews	16
3.3 Systematische Reviews	16
3.4 Leitlinien	16
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	20
Referenzen	22

Abkürzungsverzeichnis

AE	adverse events
ARR	Annualised relapse rate
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BID	Twice daily
CDP	confirmed disability progression
CIS	clinically isolated syndrome
CoI	Conflict of interest
DAE	discontinuations due to adverse events
DIC	disability improvement confirmed
DMD	Disease modifying drug
DMF	dimethyl fumarate
DMT	Disease modifying therapy
DPC	disability progression confirmed
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EOD	every other day
FGD	Fingolimod
GA	Glatiramer Acetate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HA	highly active
HD	High Dose
HDA	high disease activity
HR	Hazard Ratio
HRA+DAT	high disease activity
IFN- β	Beta-Interferone
IM	Intramuscular
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITC	indirect treatment comparison
JCV	John Cunningham virus
KI	Konfidenzintervall
LD	Low Dose
LoE	Level of Evidence

mcg	Mikrogramm
MRI	magnetic resonance imaging
MS	Multiple Sclerosis
n.s.	Nicht signifikant
NEDA	no evidence of disability progression
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerkm-metaanalyse
NZT	Natalizumab
OR	Odds Ratio
PML	Progressive multifocal leukoencephalopathy
PRMS	progressive relapsing MS
RES	Rapidly evolving severe
RR	Relatives Risiko
RRMS	Schubförmig verlaufende MS („relapsing-remitting“, RRMS)
RTI	Respiratory tract infection
SAE	Serious AE
SC	Subcutaneous
SF-36	Short Form 36
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SOT	sub-optimal therapy
SP	Secondary Progressive
SPMS	secondary progressive MS
TIW	three times a week
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) angewendet.

Hinweis: Die Evidenzsynopse enthält, unabhängig vom Alter, für die Indikation der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) alle G-BA Beschlüsse bzw. IQWiG Berichte.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Multiple Sklerose* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 06.11.2020 durchgeführt, die Folgerecherche am 11.01.2021. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1034 Referenzen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Nachträglich wurde die aktualisierte Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) von Februar 2021 identifiziert und in die Synopse aufgenommen. Insgesamt wurden 15 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2008 [7].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Natalizumab vom 16. Oktober 2008

Fazit

- Für die Zulassung wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Natalizumab in zwei großen multizentrischen randomisierten kontrollierten doppelblinden Phase-III-Studien geprüft. In beiden Studien wurden Patienten mit schubförmig verlaufender MS aufgenommen, die mindestens einen Schub im Jahr zuvor erlebt hatten. Die Diagnose einer MS war nach den Kriterien von Mc Donald et al. gesichert. Im MRT lagen mit einer MS vereinbare radiologische Veränderungen vor. Weitere Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 18 und 55 Jahren und ein Score von 0 – 5 auf der „Expanded Disability Status Scale“ (EDSS). Ausschluss-kriterien waren eine immunsuppressive Therapie innerhalb der letzten sechs Monate, ein entzündlicher Schub oder Gabe von Glucosteroiden in den letzten 50 Tagen sowie eine primär oder sekundär progressive Verlaufsform der MS.
- Bei der AFFIRM-Studie (Polman et al.) handelte es sich um eine Natalizumab-Monotherapie-Studie mit Patienten, die innerhalb der letzten sechs Monate nicht mit Interferonen behandelt worden waren und auch insgesamt nicht länger als sechs Monate Interferone erhalten hatten. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert den Behandlungssarmen mit Natalizumab 300 mg (n = 627) bzw. Placebo (n = 315) alle vier Wochen zugeteilt.
- Primäre Endpunkte waren die Schubrate nach einem Jahr und die Progression der Behinderung nach zwei Jahren, definiert als eine für mindestens 12 Wochen anhaltende Erhöhung um mindestens 1,0 auf der EDSS bei einem Ausgangs-EDSS $\geq 1,0$ oder eine Erhöhung um mindestens 1,5 auf der EDSS bei einem Ausgangs-EDSS = 0. Sekundäre Endpunkte waren der Anteil schubfreier Patienten sowie radiologische Veränderungen in der MRT.
- Nach einem Jahr reduzierte sich die Schubrate unter Natalizumab signifikant auf 0,26 gegenüber 0,81 unter Placebo entsprechend einer relativen Risikoreduktion um 68 %. Diese Verminderung der Schubrate setzte sich im zweiten Behandlungsjahr fort.
- Nach zwei Jahren sank das Risiko einer Progression der Behinderung signifikant um 12 %. Während es unter Placebo bei 29 % der Patienten zu einer Progression kam, waren es unter Natalizumab nur 17 %. Dies entspricht einer Number Needed to Treat (NNT) von 9 und einer relativen Risikoreduktion von 42 %.
- Der Anteil schubfreier Patienten betrug unter Placebo 41 % und unter Natalizumab 67 %. Unter Natalizumab zeigten im MRT 97 % der Patienten keine Gadolinium-anreichernden Läsionen, unter Placebo waren es 72 %. Das Ausbleiben neuer hyperintenser T2-Läsionen wurde bei 57 % der Patienten unter Natalizumab und bei 15 % unter Placebo beobachtet.

- Post-hoc-Subgruppenanalysen ergaben in der kleinen Gruppe von Patienten mit weniger als neun hyperintensiven T2-Läsionen keine Veränderung der Progression der Behinderung.
- In der Subgruppe von Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender MS, definiert durch mindestens zwei Schübe im vorangegangenen Jahr und mindestens eine Gadolinium- gegenüber 1,5 (n=61) unter Placebo. Die relative Risikoreduktion für eine Behinderungs-progression betrug 64 %.
- Die EMEA bewertet das Vorgehen einer nachträglichen Subgruppenanalyse durchaus kritisch. Der Therapieeffekt in der Subgruppe der Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender MS wurde jedoch als so hoch eingeschätzt, dass für diese Patientengruppe eine Zulassung auch ohne Vortherapie mit Immunmodulatoren erging.
- Bei der SENTINEL-Studie (Rudick et al.) handelte es sich um eine Kombinationstherapie-Studie, in der Patienten, die trotz einer Behandlung mit Interferon Beta mindestens einen Schub im vorangegangenen Jahr erlitten hatten, zusätzlich Natalizumab erhielten. Hierunter traten zwei Fälle einer PML auf, sodass aus Sicherheitsgründen eine Zulassung für diese Kombination nicht erfolgte. Die Studie hatte die gleichen Endpunkte wie die AFFIRM Studie.
- Das Risiko einer Behinderungsprogression wurde nach zwei Jahren ebenfalls signifikant – jedoch weniger stark – um 6 % gesenkt. Während es unter Monotherapie mit Interferon Beta bei 29 % der Patienten zu einer Progression kam, waren es unter Natalizumab in Kombination mit Interferon Beta nur 23 %. Dies entspricht einer NNT von 17 und einer relativen Risiko-reduktion von 24 %.
- Nach Einschätzung der EMEA ist der Anteil, den Natalizumab an diesem Ergebnis hat, nicht bestimmbar, da ein Natalizumab-Monotherapiearm in der Studie fehlte. Dennoch war dieses Studienergebnis Grundlage der Zulassung als Monotherapie für Patienten mit nur einem Schub im vorangegangenen Jahr unter Interferontherapie.
- Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise
- Es sollten deshalb nur solche Patienten mit Natalizumab behandelt werden, bei denen Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten für Interferon (IFN) beta oder/und Glatirameracetat bestehen oder die im Verlauf eines Jahres auf Interferon Beta oder/und Glatirameracetat nicht ausreichend angesprochen haben und die für eine Eskalationstherapie mit Mitoxantron unter Berücksichtigung seiner Zulassung und Risiken nicht geeignet sind.

G-BA, 2012 [10].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. August 2012 - Fampridin

Anwendungsgebiet

Fampyra® ist zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (MS) mit Gehbehinderung indiziert (EDSS 4-7)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (MS) ist Krankengymnastik entsprechend der

Heilmittelrichtlinie unter der Voraussetzung einer optimierten MS-Standardtherapie (einschließlich einer symptomatischen Therapie mit gegebenenfalls Spasmolytika).

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt

G-BA, 2014 [15].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. März 2014 - Teriflunomid

Anwendungsgebiet

Teriflunomid (Aubagio®) ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS).

Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) ist Beta-Interferon (IFN- β) 1a oder IFN- β 1b oder Glatirameracetat unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [12].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Oktober 2014 / 8. Januar 2015 / 23. Juni 2015 / 7. Januar 2016 - Dimethylfumarat

Anwendungsgebiet

Dimethylfumarat (Tecfidera®) wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose angewendet.

Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dimethylfumarat zur Behandlung von Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) ist:

- Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen gegenüber Beta-Interferon 1a ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [9].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Oktober 2015 / 19. Mai 2016 - Fingolimod

Anwendungsgebiet

Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt:

a) Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie

oder

b) Patienten mit rasch fortschreitender schwer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.

Vergleichstherapie

a) Glatirameracetat oder Interferon-beta (IFN- β) 1a oder 1b, Umstellung in Abhängigkeit von der Vortherapie, ggf. Fortführung bzw. Anpassung der vorangegangenen Therapie

b) Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Zulassung.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

a) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2019 [14].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Juni 2019 - **Fingolimod (neues Anwendungsgebiet: pädiatrische Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose)**

Beschluss vom: 20. Juni 2019

Anwendungsgebiet

Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten und Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren angezeigt: –

Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Ausnahmen und Informationen zu Auswaschphasen siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

oder

Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.

Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet vom 22. November 2018, d.h. auf **Kinder und Jugendliche von ≥ 10 und < 18 Jahren mit hochaktiver schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose.**

Vergleichstherapie

a1) Kinder und Jugendliche von ≥ 10 und < 18 Jahren mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie, für die eine Eskalation der Therapie angezeigt ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach Maßgabe des Arztes

a2) Kinder und Jugendliche von ≥ 10 und < 18 Jahren mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika angezeigt ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

b1) Kinder und Jugendliche von ≥ 10 und < 18 Jahren mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

b2) Kinder und Jugendliche von ≥ 10 und < 18 Jahren mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-

Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT trotz krankheitsmodifizierender Therapie.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach Maßgabe des Arztes

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

- a1) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- a1) Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.
- b1) Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.
- b2) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [3,4].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV – Therapiehinweis Alemtuzumab vom 15. September 2016

Fazit

Am 12. September 2013 wurde Alemtuzumab mit dem Handelsnamen Lemtrada® zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.

Die Anwendung von Alemtuzumab wird nicht empfohlen bei Patientinnen und Patienten, die keine aktive Erkrankung aufweisen oder unter der aktuellen Therapie stabil sind.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise (*Auszug*)

Vor der Behandlung müssen die Patientinnen und Patienten über

- die Risiken und den Nutzen der Behandlung sowie
- die Notwendigkeit einer 48-monatigen Nachbeobachtung nach der letzten Alemtuzumab-Infusion aufgeklärt werden.

Mit Alemtuzumab behandelten Patientinnen und Patienten müssen

- die Packungsbeilage,
- die Patientenkarte und
- der Leitfaden für Patientinnen und Patienten ausgehändigt werden.

G-BA, 2018 [13].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. Mai 2018 / 21. Juni 2018 - Cladribin

Anwendungsgebiet

MAVENCLAD wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose (MS), definiert durch klinische oder bildgebende Befunde

Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Cladribin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde, ist:

- a) für Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben
 - Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung
- b) für Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie
 - Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

- a) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2018 [8].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 01. November 2018 - Extrakt aus Cannabis Sativa (Neubewertung nach Fristablauf).

Anwendungsgebiet

Sativex wird angewendet zur Symptomverbesserung bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von Multipler Sklerose (MS), die nicht angemessen auf eine andere antispastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben, in der mindestens zwei verschiedene orale Spasmolytika, davon mindestens ein Arzneimittel mit Baclofen oder Tizanidin, optimiert eingesetzt wurden und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen

- Optimierte Standardtherapie mit Baclofen (oral) oder Tizanidin oder Dantrolen unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen. Es sollen mindestens zwei vorangegangene Therapien erfolgt sein, in denen jeweils verschiedene orale Spasmolytika, davon mindestens ein Arzneimittel mit Baclofen oder Tizanidin, optimiert eingesetzt sind.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Extrakt aus Cannabis Sativa gegenüber einer optimierten Standardtherapie mit Baclofen (oral) oder Tizanidin oder Dantrolen unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

G-BA, 2018 [11].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. August 2018 - Ocrelizumab

Anwendungsgebiet

Ocrevus® ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung
Ocrevus® ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit früher primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS), charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und dem Grad der Behinderung, sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind

Vergleichstherapie

- a) Erwachsene Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist
 - Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung
- b) Erwachsene Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie
 - Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)
- c) Erwachsene Patienten mit früher primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS), charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und dem Grad der Behinderung, sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind:
 - Best-Supportive-Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

- a) Beleg für einen geringen Zusatznutzen.
- b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- c) Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

G-BA, 2020 [6].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen

nach § 35a SGB V Siponimod (Sekundär progrediente Multiple Sklerose) vom 20. August 2020

Anwendungsgebiet

Mayzent wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität (siehe Abschnitt 5.1).

Vergleichstherapie

a) Erwachsene Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität, mit aufgesetzten Schüben.

- Interferon-beta 1a oder Interferon-beta 1b oder Ocrelizumab

b) Erwachsene Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität, ohne aufgesetzte Schübe.

- Best-Supportive-Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

- a) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
- b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

G-BA, 2021 [5].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ozanimod (Schubförmig remittierende Multiple Sklerose) vom 07.01.2021

Anwendungsgebiet

Zeposia wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde.

a) Erwachsene Patienten mit schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist.

b) Erwachsene Patienten mit schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie¹.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene Patienten mit schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist.

- Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung

b) Erwachsene Patienten mit schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie¹.

- Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

a) Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews in der vorliegenden Patientenpopulation (Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren mit RRMS) identifiziert werden.

3.3 Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten Systematischen Reviews in der vorliegenden Patientenpopulation (Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren mit RRMS) identifiziert werden.

3.4 Leitlinien

Hemmer B et al., 2021 [2] und Leitlinienreport [1].

DGN deutsche Gesellschaft für Neurologie

Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen

Zielsetzung/Fragestellung

Ziel dieser Leitlinie ist es, das aktuelle Wissen zur Diagnostik und Therapie der MS und verwandter Erkrankungen zusammenzufassen.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz, hinsichtlich der Wirksamkeitskategorien der Immuntherapeutika und der Empfehlung zu Ozanimod und ihrer Relevanz für den deutschen Versorgungskontext, wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Keine Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; siehe unten s2k Leitlinie
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Alle Statements und Empfehlungen beruhen auf der im Dezember 2020 verfügbaren Evidenz. Auch die europäischen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der MS wurden berücksichtigt.
- Eine systematische Literaturrecherche und Analyse der Evidenz war für die gewählte Leitlinien-Entwicklungsstufe S2k nicht obligatorisch. Ausgangspunkt der Leitlinienentwicklung war für das Kapitel A eine ausführliche Analyse der 2018 erschienenen europäischen Leitlinie ECTRIMS/EAN Leitlinie zur pharmakologischen Therapie der MS1. Darüber hinaus liegen den Erläuterungen und Empfehlungen der Leitlinie Pubmed-Recherchen zur publizierten Evidenz zugrunde (Originalarbeiten und klinische Studien; Suchergebnisse bis zum 01.12.2020). Soweit für die jeweiligen Fragestellungen aus Sicht der Leitliniengruppe keine ausreichende Evidenz zur

Verfügung stand, wurde auf Expertenmeinungen aus der Leitliniengruppe und den beteiligten Fachgesellschaften zurückgegriffen und dies im Text entsprechend kenntlich gemacht. Dieses Vorgehen war insbesondere für das Kapitel D „Symptombezogene Therapie“ notwendig.

GoR

- Die Empfehlungen dieser Leitlinie graduieren wie folgt (AWMF-konform):
 - Starke Positiv-Empfehlung: „Soll“
 - Abgeschwächte Positiv-Empfehlung: „Sollte“
 - Offene Empfehlung: „Kann“
 - Starke Negativ-Empfehlung: „Soll nicht“
 - Abgeschwächte Negativ-Empfehlung: „Sollte nicht“

Quelle: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Das AWMF-Regelwerk Leitlinien.
<http://www.awmf.org/leitlinien/awmfregelwerk.html>.

Sonstige methodische Hinweise

Vollständig überarbeitet: 17. Februar 2021 Gültig bis: 17. Februar 2022

- S2k Leitlinie
- Die mehr als 200 Empfehlungen und Statements wurden zwischen Juni 2018 und Februar 2021 in vier Kommissionssitzungen und 21 online-gestützten Delphi-Abstimmungen verabschiedet.
- Es wird eine regelmäßige (spätestens jährliche) Aktualisierung der Leitlinie nach dem Konzept einer „Living Guideline“ erfolgen.

Die Konsensstärken wurden nach AWMF-Regelwerk wie folgt klassifiziert:

Zustimmungswert	Konsensstärke
> 95%	Starker Konsens
> 75% bis 90%	Konsens
> 50% bis 75%	Mehrheitliche Zustimmung
< 50%	Kein Konsens

Empfehlungen

C2.2 Multiple Sklerose im Kindes-/Jugendalter

Bei 3–7 % aller MS-Patienten tritt die Erkrankung vor dem 18. Lebensjahr auf und weist wichtige Unterschiede in ihrem Verlauf im Vergleich zu Erwachsenen auf: Polyfokale Manifestation und Enzephalopathien sind häufiger, die Schubrate in den ersten sechs Jahren und die Läsionslast sind höher, die Phase bis zum Erreichen einer relevanten Behinderung ist länger, und eine primär-progressive Verlaufsform ist extrem selten (Renoux et al. 2007; Krupp et al. 2013; Aubert-Broche et al. 2014; Belam et al. 2016; Gorman et al. 2009). Weiterhin muss bei Kindern mit MS differenzialdiagnostisch an ein breiteres Spektrum von entzündlichen und neurometabolischen ZNS-Erkrankungen gedacht werden (Rostasy et al. 2016).

Seit Kurzem gelten die McDonald-Kriterien von 2017 (Thompson et al. 2018) auch für die Diagnose einer MS bei Kindern und Jugendlichen (Fadda et al. 2018). Auch für die

Schubtherapie gelten grundsätzlich vergleichbare Empfehlungen wie für Erwachsene (S1-Leitlinie Pädiatrische Multiple Sklerose, 2016):

- **Empfehlung C34 (starker Konsens): Die Therapie eines akuten Schubs bei Kindern soll wie bei Erwachsenen erfolgen. Methylprednisolon soll dabei gewichtsadaptiert in einer Dosis von 20 mg/kg KG/d (Maximaldosis 1.000 mg/d) gegeben werden.**

Daten zur Wirksamkeit, Sicherheit oder Verträglichkeit der verschiedenen Immuntherapien bei Kindern stammen bis auf eine Ausnahme (Fingolimod, siehe unten) aus retrospektiven und Open-label-Studien (Kornek et al. 2003; Chitnis et al. 2012; Tenembaum et al. 2013). Aufgrund dieser Studien wurden die verschiedenen Beta-Interferone (u. a. ab dem 2. Lebensjahr) und Glatirameracetat (ab dem 12. Lebensjahr) für die Anwendung bei Kindern von der EMA zugelassen (Ghezzi et al. 2016). Natalizumab, Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Teriflunomid und Ocrelizumab sowie Rituximab haben dagegen für die Behandlung von Kindern keine Zulassung. Studien zu Dimethylfumarat (10–17 Jahre, aktiver Komparator Interferon-beta 1a i.m.) und Teriflunomid (TERIKIDS, 10–18 Jahre, plazebokontrolliert) werden aktuell bei Kindern mit MS durchgeführt (Waubant et al. 2019). Für die Anwendung von Natalizumab und Rituximab bei Kindern liegen retrospektive Daten vor, die nahelegen, dass die Behandlung mit diesen Medikamenten die jährliche Schubrate und das Auftreten von neuen T2-Läsionen günstig beeinflusst (Huppke et al. 2017; Krysko et al. 2020).

Die Immuntherapie bei Kindern orientiert sich damit im Prinzip an der Therapie der MS im Erwachsenenalter. Allerdings sollte nur ein Teil der Medikamente bei Kindern zum Einsatz kommen.

- **Empfehlung C35 (Konsens): Bei Kindern und Jugendlichen mit der Diagnose einer RRMS und leichten oder mittelschweren Verlaufsformen soll zunächst eine Therapie mit einem der Beta-Interferon-Präparate oder einem Glatirameroid begonnen werden.**

Die einzige prospektive, randomisierte und verblindete Studie, die die Wirksamkeit eines MS-Immuntherapeutikums bei Kindern bzw. Jugendlichen untersucht hat, ist bis dato die PARADIGMS-Studie. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit von Fingolimod im Vergleich zu Interferon-beta 1a i. m. an 190 Kindern untersucht (Chitnis et al. 2018). Auf dem Boden dieser Studiendaten wurde Fingolimod Ende 2018 in der EU für die Behandlung der RRMS bei Kindern ab zehn Jahren mit hochaktiver schubförmiger MS zugelassen, die trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie einen hochaktiven Krankheitsverlauf haben, oder zur Primärtherapie von Patienten gleichen Alters mit rasch fortschreitender schubförmiger MS mit zwei oder mehr Schüben mit Behinderungsprogression in einem Jahr.

- **Empfehlung C36 (Konsens): Bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von zehn Jahren mit der Diagnose einer RRMS und Hinweisen auf einen aktiven Krankheitsverlauf (Schub oder wiederholte MRT-Aktivität) unter einer Immuntherapie sollte ein Therapiewechsel auf Fingolimod erfolgen.**
- **Empfehlung C37 (Konsens): Bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von zehn Jahren mit einer rasch fortschreitenden RRMS mit zwei oder mehr Schüben mit Behinderungsprogression in einem Jahr und mit einer oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT kann eine Therapie primär mit Fingolimod erfolgen.**

Referenzen aus Leitlinie:

1. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. N Engl Med. 2007. 356(25):2603-13.

2. Krupp L B, Tardieu M, Amato M P et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*, 2013. 19:1261-7.
3. Aubert-Broche B, Fonov V, Narayanan S et al. Onset of multiple sclerosis before adulthood leads to failure of age-expected brain growth. *Neurology*, 2014. 83:2140-46.
4. Belam A L, Krupp L B, Olsen C S et al. Characteristics of children and adolescents with multiple sclerosis. *Pediatrics*, 2016. 138(1):e20160120.
5. Chitnis T, Arnold D L, Banwell B et al. PARADIGMS: a randomized, double-blind study of fingolimod versus interferon beta-1a in paediatric multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2018. 379:1017-27.
6. Chitnis T, Tenembaum S, Banwell B et al. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2012. 18:116-27.
7. Tenembaum S N, Banwell B, Pohl D et al. Subcutaneous interferon Beta-1a in pediatric multiple sclerosis: a retrospective study. *J Child Neurol*, 2013. 28:849-56.
8. Ghezzi A, Amato M P, Makhani N et al. Pediatric multiple sclerosis: Conventional first-line treatment and general management. *Neurology*, 2016. 87:S97-S102.
9. Huppke P, Huppke B, Ellenberger D et al. Therapy of highly active pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2017. 25(1):72-80.
10. Krysko K M, Graves J S, Rensel M et al. US network of pediatric MS centers. eal-world effectiveness of initial disease-modifying therapies in pediatric multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2020. 88(1):42-55.
11. Kornek B, Bernert G, Balassy C et al. Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. *Neuropediatrics*, 2003. 34(3):120-26.
12. Fadda G, Brown RA, Longoni G et al.; Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. MRI and laboratory features and the performance of international criteria in the diagnosis of multiple sclerosis in children and adolescents: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*, 2018. 2(3):191-204.
13. Thompson A J, Banwel B L, Barkhof F et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*, 2018. 17(2):162-73.
14. Rostasy K, Mader S, Hennes E M et al. Persisting myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in aquaporin-4 antibody negative pediatric neuromyelitis optica. *Mult Scler*, 2013. 19:1052-59.
15. Gorman M P, Healy B C, Polgar-Turcsanyi M et al. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 2009. 66:54-9.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2021)
am 11.01.2021

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees
2	(multiple NEXT scleros*):ti,ab,kw
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 11.01.2021

#	Suchfrage
1	multiple sclerosis/therapy[mh]
2	multiple scleros*[ti]
3	(((((ms[ti]) OR rms[ti]) OR rrms[ti]) OR spms[ti]) OR ppms[ti])
4	multiple scleros*[tiab]
5	#2 OR (#3 AND #4)
6	(#5) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
7	#1 OR #6
8	(#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw]

	OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]))) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
9	(#8) AND ("2016/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 11.01.2021

#	Suchfrage
1	multiple sclerosis[mh]
2	multiple scleros*[tiab]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
5	(#4) AND ("2016/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen; S2k-Leitlinie, Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 030-050. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2021. [Zugriff: 11.05.2021]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050LGm_S2e_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen 2021-05_1.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050LGm_S2e_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte_Erkrankungen_2021-05_1.pdf).
2. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen; S2k-Living Guideline, Version 1 [online]. AWMF-Registernummer 030-050. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2021. [Zugriff: 11.05.2021]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050LGI_S2e_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen 2021-05_1.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050LGI_S2e_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte_Erkrankungen_2021-05_1.pdf).
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV – Therapiehinweis Alemtuzumab vom 15. September 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 12.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2715/2016-09-15_AM-RL-IV_TH-Ergaenzung_Alemtuzumab_BAnz.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV (Therapiehinweise) – Alemtuzumab vom 16. April 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 12.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4253/2020-04-16_AM-RL-IV_TH-Alemtuzumab_BAnz.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ozanimod (Schubförmig remittierende Multiple Sklerose) vom 07.01.2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 12.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4651/2021-01-07_AM-RL-XII_Ozanimod_D-567.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Siponimod (Sekundär progrediente Multiple Sklerose) vom 20. August 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 12.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4420/2020-08-20_AM-RL-XII_Siponimod_D-513_BAnz.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4:

Therapiehinweis zu Natalizumab vom 16. Oktober 2008 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2008. [Zugriff: 12.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-737/2008-10-16-AMR4-Natalizumab_BAnz.pdf.

8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. November 2018 - Extrakt aus Cannabis Sativa L., folium cum flore [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 12.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-362/2018-11-01_Geltende-Fassung_Cannabis-AB_D-358.pdf.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Oktober 2015 / 19. Mai 2016 - Fingolimod [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 12.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-202/2016-05-19_Geltende-Fassung_Fingolimod_D-157_D-198.pdf.
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. August 2012 - Fampridin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 12.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-14/2012-08-02_Geltende-Fassung_Fampridin_D-013.pdf.
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. August 2018 - Ocrelizumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 12.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-343/2018-08-02_Geltende-Fassung_Ocrelizumab_D-332.pdf.
12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Oktober 2014 / 8. Januar 2015 / 23. Juni 2015 / 7. Januar 2016 - Dimethylfumarat [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 12.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-111/2016-01-07_Geltende-Fassung_Dimethylfumarat_D-100.pdf.
13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. Mai 2018 / 21. Juni 2018 - Cladribin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 12.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-334/2018-06-21_Geltende-Fassung_Cladribin_D-327.pdf.

14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Juni 2019 - Fingolimod (neues Anwendungsgebiet: pädiatrische Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-425/2019-06-20_Geltende-Fassung_Fingolimod_D-412.pdf.
15. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. März 2014 - Teriflunomid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 12.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-81/2014-03-20_Geltende-Fassung_Teriflunomid_D-078.pdf.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-213

Kontaktdaten

Gesellschaft für Neuropädiatrie

Indikation gemäß Beratungsantrag

... wird zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) angewendet.

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Behandlungsstandard

- Ziel der Behandlung ist eine Verhinderung bzw. Reduktion klinischer Krankheitsaktivität und in der Kernspintomographie sichtbarer subklinischer Krankheitsaktivität.
- Die Immuntherapie wird nach Diagnosestellung begonnen.
- Die Immuntherapie soll an die Krankheitsaktivität angepasst erfolgen.
- Für die Beurteilung der Krankheitsaktivität werden die Schubrate, die Schubschwere und die Krankheitsaktivität in der Kernspintomographie herangezogen.
- Bei mildem oder moderaten Krankheitsverlauf werden Beta-Interferone oder Glatirameramide eingesetzt.
- Bei hochaktivem Verlauf werden Fingolimod, Natalizumab, Rituximab oder Ocrelizumab eingesetzt.
- Patienten, bei denen ein milder oder moderater Krankheitsverlauf angenommen wurde, bei denen dann aber klinische oder relevante subklinische Krankheitsaktivität unter der Immuntherapie besteht, werden sekundär mit Fingolimod, Natalizumab, Rituximab oder Ocrelizumab behandelt.

Versorgungspraxis in Deutschland

- Es gibt keine Erhebung der Versorgungspraxis in Deutschland.
- Von 65 Patienten, die 2020 im Deutschen Zentrum für Multiple Sklerose im Kindes- und Jugendalter in Göttingen behandelt wurden, erhielten 7 Glatirameracetat, 6 Interferon beta-1b, 5 Interferon beta-1a, 19 Fingolimod und 27 Natalizumab.

Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen.

- Pathophysiologisch unterscheidet sich die MS bei Kindern und Jugendlichen nicht von der bei Erwachsenen.
- Die einzige bei Kindern und Jugendlichen gesehene Verlaufsform ist die schubförmig remittierende MS
- Bei Kindern und Jugendlichen mit MS besteht in der Regel eine höherer Schubrate und eine höhere in der Kernspintomographie sichtbare subklinische Krankheitsaktivität. Die Erholung nach einem Schub ist aber schneller und vollständiger und die Zunahme des Behinderungsgrades langsamer. Trotzdem erreichen Kinder und Jugendliche mit MS, wenn diese unzureichend behandelt werden, aufgrund des frühen Erkrankungsalters einen vergleichbaren Behinderungsgrad 10 Jahre früher als erwachsene MS Patienten.

Kontaktdaten
<i>Gesellschaft für Neuropädiatrie</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag
... wird zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) angewendet.
<ul style="list-style-type: none">- Aufgrund der hohen Krankheitsaktivität und der schlechteren Prognose werden anteilmäßig mehr Kinder und Jugendliche mit MS dem hochaktiven Krankheitsverlauf zugeordnet als Erwachsenen mit MS und dementsprechend behandelt. <p><i>(hier ergänzen – sofern verfügbar – auf welcher (Daten-)Grundlage basiert die Einschätzung; ggf. beifügen der zitierten Quellen)</i></p> <p>Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T (2009). Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. Arch Neurol 66(1): 54–59.</p> <p>Mowry EM, Pesic M, Grimes B, et al. (2009). Demyelinating events in early multiple sclerosis have inherent severity and recovery. Neurology 72(7): 602–608.</p> <p>Renoux C, Vukusic S, Confavreux C (2007). Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. N Engl J Med 356(25): 2603–2613.</p> <p>Stark W, Huppke P, Gärtner J (2008). Paediatric multiple sclerosis: The experience of the German Centre for Multiple Sclerosis in Childhood and Adolescence. J Neurol 255 (Suppl 6): 119–122.</p> <p>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Therapie von Kindern und Jugendlichen mit RRMS, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</p> <p>Definition hochaktive Verlaufsform:</p> <ul style="list-style-type: none">- Ein Schub, der zu einem schweren alltagsrelevanten Defizit nach Ausschöpfen der Schubtherapie geführt hat- Schlechte Erholung von den ersten beiden Schüben- Schubfrequenz: ≥ 3 in den ersten zwei Jahren oder ≥ 2 im ersten Jahr nach Krankheitsbeginn- EDSS $\geq 3,0$ im ersten Jahr- Pyramidenbahnbeteiligung im ersten Krankheitsjahr <p>Definition „entzündlich aktiv“ bei behandelten Patienten</p> <p>Auftreten von (zu einem Zeitpunkt nach dem sechsten Monat nach dem Beginn einer Immuntherapie):</p> <ul style="list-style-type: none">- ≥ 1 klinisch eindeutigen objektivierbarem Schub- 1 klinischem Schub und ≥ 1 neue MS-typische Läsion in der MRT- zu ≥ 2 Zeitpunkten ≥ 1 neue MS-typische Läsion in der MRT in einem Zeitraum von bis zu zwei Jahren <p>Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen</p> <p>In Ermangelung klinischer Daten für Kinder und Jugendliche mit MS erfolgen die Therapieempfehlungen auf Grundlage der AWMF Leitlinie: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen</p>

Kontaktdaten
<i>Gesellschaft für Neuropädiatrie</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag ... wird zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) angewendet.
<i>(hier ergänzen – sofern verfügbar – auf welcher (Daten-)Grundlage basiert die Einschätzung; ggf. beifügen der zitierten Quellen)</i> Hemmer B. et al., Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien