

# Tragende Gründe



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**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**

Vom 16. Oktober 2014

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Bürokratiekosten .....	12
4. Verfahrensablauf .....	12

## **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 folgende 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**

Das Arzneimittel Tecfidera® mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat wurde am 1. März 2014 erstmalig durch die Veröffentlichung des Arzneimittels in der Lauer-Taxe gemäß 5.Kapitel § 8 Nr.1 VerfO G-BA in Verkehr gebracht. Der G-BA hat die im Rahmen des Zulassungsverfahrens angestellten Erörterungen zu der Frage, ob und inwieweit sich die wirksamen Bestandteile des Arzneimittels Tecfidera® von jenen des Arzneimittels Fumaderm® unterscheiden, zum Anlass genommen, im Rahmen der formalen Vollständigkeitsprüfung des Dossiers, die Dossierpflicht des Wirkstoffes Dimethylfumarat erneut darauf hin zu überprüfen, ob das Arzneimittel Tecfidera® dem Geltungsbereich der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zuzuordnen ist. Aufgrund des für die abschließende Klärung der Dossierpflicht erforderlich gewordenen Prüfungs- und Beratungsaufwandes im G-BA wurde der Beginn der Nutzenbewertung auf den 1. Mai 2014 bestimmt.

Gemäß Kapitel 5 § 1 Absatz 2 Nr. 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) wird die Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V für erstattungsfähige Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen oder neuen Wirkstoffkombinationen

durchgeführt, die ab dem 1. Januar 2011 erstmals in den Verkehr gebracht werden, sofern erstmals ein Arzneimittel mit diesem Wirkstoff in den Verkehr gebracht wird.

In Kapitel 5 § 2 Absatz 1 Satz 1 bis 3 VerfO wird definiert, unter welchen Voraussetzungen ein Arzneimittel als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen anzusehen ist:

Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen sind Arzneimittel, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkung bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind (Satz 1). Ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gilt solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit diesem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht (Satz 2).

Der Wirkstoff Dimethylfumarat ist Bestandteil einer Wirkstoffzusammensetzung in einem Arzneimittel (Fumaderm®), welches bereits vor dem 1. Januar 2011 seine erstmalige Zulassung erhalten hat und dessen Unterlagenschutz abgelaufen ist.

Der Durchführungsbeschluss der Europäischen Kommission vom 30.1.2014 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "Tecfidera - Dimethylfumarat" äußert sich zu der Fragestellung, ob die wirksamen Bestandteile von „Tecfidera“ und „Fumaderm“ als ein und derselbe Wirkstoff gelten und kommt zu dem Schluss: *„Der Ausschuss für Humanarzneimittel ist zu dem Schluss gelangt, dass es sich bei MEF und DMF um zwei eigenständige Wirkstoffe und nicht um ein- und denselben Wirkstoff handelt, da sie nicht über die gleiche Wirkungskomponente verfügen. Daher wird die Auffassung vertreten, dass sich Tecfidera, das DMF enthält, von Fumaderm, dem anderen, bereits zugelassenen Arzneimittel, das aus DMF und MEF-Salzen besteht, unterscheidet.“*

Somit sind im Rahmen der Bewertung des G-BA die wirksamen Bestandteile des Arzneimittels Fumaderm® (Gemisch das aus Dimethylfumarat und Ethylfumarat-Calciumsalz, Ethylhydrogenfumarat-Magnesiumsalz und Ethylhydrogenfumarat-Zinksalz (Monoethylfumarat-Salze – MEF-Salze)) und Tecfidera® (Dimethylfumarat) nicht als derselbe Wirkstoff anzusehen.

Ausgehend hiervon ist der Unterausschuss Arzneimittel zu dem Ergebnis gelangt, dass das Arzneimittel Tecfidera® mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat unter Berücksichtigung des spezifischen Regelungskontextes der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V dem Geltungsbereich der gemäß Kapitel 5 § 1 Absatz 2 Nr. 1 der VerfO zuzuordnen ist.

Am 28. April 2014 wurde das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2014 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Dimethylfumarat nicht abgestellt.

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

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dimethylfumarat (Tecfidera<sup>®</sup>) gemäß Fachinformation:

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

### Zweckmäßige 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.

### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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 dagegen sprechen.

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.

### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

Zu 1.

Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RRMS) grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe / Wirkstoffgruppen:

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Alemtuzumab, Azathioprin, Beta-Interferone (IFN  $\beta$ ), Fingolimod, Glatirameracetat, Glucocorticoide, Mitoxantronhydrochlorid, Natalizumab, Teriflunomid, Alemtuzumab und Dimethylfumarat.

Folgende Wirkstoffe sind aufgrund ihres zugelassenen Anwendungsgebietes nicht für die Gesamtheit der vom Zulassungsgebiet für Dimethylfumarat umfassten Patientenpopulation angezeigt:

Azathioprin (wenn eine Therapie mit IFN  $\beta$  nicht möglich ist), Mitoxantronhydrochlorid (bei Patienten mit sekundär-progredienter oder progressivschubförmiger Multipler Sklerose bei Versagen oder Unverträglichkeit vorangegangener Therapien), Fingolimod und Natalizumab (bei hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie oder bei rasch fortschreitender RRMS, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit 1 oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen in der MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT).

Glucocorticoide sind für die Therapie eines akuten Schubes zugelassen.

Zu 2.

Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

Zu 3.

Zu Natalizumab (10.04.2009) und zu Azathioprin (24.08.2001) liegen Therapiehinweise des GBA vor.

Aus diesen kann für keines der beiden Arzneimittel ein therapierelevanter Nutzen entsprechend einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung der schubförmigen remittierenden Multiplen Sklerose abgeleitet werden.

Zu Fingolimod liegt der Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a vom 29.03.2012 vor. Fingolimod ist nur für ein begrenztes Patientenkollektiv des von der Zulassung von Dimethylfumarat umfassten Anwendungsgebietes zugelassen und keine Basistherapie. Die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses ergab für Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Dieser Beschluss zur Nutzenbewertung wurde aufgrund der kleinen Patientenanzahl des zugrunde liegenden Patientenkollektives und in Hinblick auf das erhöhte Risikoprofil für Patienten mit kardialen Risiken auf 3 Jahre befristet.

Zu Teriflunomid liegt ein Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a vom 20.03.2014 vor. Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.

Zu 4.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Evidenzrecherche und eine Leitlinienrecherche abgebildet.

Für das Anwendungsgebiet Multiple Sklerose ist Alemtuzumab seit dem 1. Oktober 2013 in Deutschland im Verkehr. Es bestehen daher noch keine ausreichenden Erfahrungen für diesen Wirkstoff im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose. Azathioprin kommt aufgrund der Evidenz und seines therapeutischen Stellenwerts (s.o.) zur Behandlung der schubförmigen remittierenden Multiplen Sklerose nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Natalizumab ist aufgrund der Möglichkeit des Auftretens von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wie z. B. der Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), die zu bleibenden Schäden oder zum Tod führen kann, nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet. Zudem ist Natalizumab nur für ein begrenztes

Patientenkollektiv des von der Zulassung von Dimethylfumarat umfassten Anwendungsgebietes zugelassen und nicht als Basistherapie anzusehen.

Zur Behandlung der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose bei Erwachsenen stehen entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet Beta-Interferone (1a oder 1b) oder Glatirameracetat zur Verfügung. In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die Beta-Interferone und Glatirameracetat als nahezu gleichwertig anzusehen.

Für den Wirkstoff Interferon beta-1a stehen Fertigarzneimittel mit voneinander zu unterscheidenden Darreichungsformen (Rebif<sup>®</sup> s.c.; Avonex<sup>®</sup> i.m.) und unterschiedlichen Applikationsfrequenzen zur Verfügung. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden seitens des G-BA in der Regel Wirkstoffe unabhängig von zur Verfügung stehenden Fertigarzneimitteln bestimmt, sofern sich durch das zu bewertende Anwendungsgebiet nicht Einschränkungen ergeben (zum Beispiel hinsichtlich bestimmter Darreichungsformen). Bei der Behandlung der Multiplen Sklerose sind keine indikationsspezifischen Kriterien hinsichtlich einer Darreichungsform zu berücksichtigen. Die vorliegende direkte Evidenz<sup>2</sup> zum Vergleich beider Fertigarzneimittel wird dahingehend bewertet, dass die gezeigten Unterschiede in den vorliegenden Studien nicht in der Form einzuschätzen sind, dass ein Arzneimittel regelhaft dem anderen vorzuziehen ist. Für den patientenrelevanten Endpunkt „Verhinderung der Behinderungsprogression“ konnte bislang kein Unterschied zu Gunsten eines der Präparate nachgewiesen werden.

Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

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

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dimethylfumarat wie folgt bewertet:

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

#### Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer wählt für den Nachweis des Zusatznutzens von Dimethylfumarat aus den festgelegten Alternativen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat) den Wirkstoff Interferon beta-1a (IFN  $\beta$ -1a).

Obwohl eine direkte Vergleichsstudie gegenüber Glatirameracetat vorliegt (Studie 109MS302 (CONFIRM)), führt der pharmazeutische Unternehmer den Nachweis des Zusatznutzens über einen indirekten Vergleich gegenüber Interferon  $\beta$ -1 a durch. Aus dem Dossier konnte nicht nachvollzogen werden, weshalb sich aus der Vergleichsstudie gegenüber Glatirameracetat keine Aussagen für den Nachweis eines Zusatznutzens von Dimethylfumarat ableiten lassen. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund zu hinterfragen,

---

<sup>2</sup> Panitch et al. The EVIDENCE Trial, Neurology 2002

dass diese direkte Vergleichsstudie auch vom pharmazeutischen Unternehmer in seinen Studienpool der Netzwerk-Meta-Analyse integriert wurde.

Der pharmazeutische Unternehmer führt dagegen einen indirekten Vergleich mittels einer Netzwerk-Metaanalyse durch.

Dafür recherchiert der pharmazeutische Unternehmer ein Netzwerk unter Einbeziehung der Interventionen Dimethylfumarat, IFN  $\beta$ -1a (subkutane [s.c.] und intramuskuläre [i.m.] Anwendung), IFN  $\beta$ -1b, Glatirameracetat sowie Placebo und schließt in die Netzwerk-Meta-Analyse insgesamt 14 Studien ein (DEFINE, CONFIRM, BECOME, BEYOND, Bornstein, Calabrese, Copolymer 1 MS, Etemadifar, EVIDENCE, IFNB MS, INCOMIN, MSCRG, PRISMS und REGARD), um das gesamte Spektrum der Erstlinientherapie in der verlaufsmodifizierenden Behandlung der RRMS in der Recherche zur Erstellung des Netzwerkes abzudecken. Es ist generell dazu anzumerken, dass die Ergebnisse von Netzwerk-Meta-Analysen verzerrt sein können. Insbesondere aufgrund von nur unvollständig berichteten Endpunkten und Ergebnissen der Studien in den herangezogenen Publikationen sowie unterschiedlicher Publikationschancen für positive und negative Ergebnisse von Studien (sogenannter „publication bias“) kann es bei einer Netzwerk-Meta-Analyse zu systematischen Verzerrungen kommen. So sind bspw. im Fall der hier vorgelegten Netzwerk-Meta-Analyse nicht in allen Publikationen vollständige Daten zu unerwünschten Wirkungen berichtet.

Bei der Darstellung der Ergebnisse zum Nachweis des Zusatznutzens von Dimethylfumarat gegenüber IFN  $\beta$ -1a werden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ausschließlich Studien zum Vergleich gegenüber IFN  $\beta$ -1 a in der Dosierung 44  $\mu$ g subkutan (s.c.) (Rebif<sup>®</sup>) herangezogen. Für einen vollständigen indirekten Vergleich von Dimethylfumarat gegenüber dem Wirkstoff IFN  $\beta$ -1 a hätten, aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ebenso die Studien zu anderen Darreichungsformen (Avonex<sup>®</sup>, 30  $\mu$ g intramuskulär (i.m.)) mit einbezogen werden müssen. Da der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht auf ein Fertigarzneimittel eingeschränkt hat, sind für den indirekten Vergleich die Ergebnisse für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber dem gewählten Wirkstoff aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie darzustellen, unabhängig von verfügbaren Applikationsformen. Insofern ist für einen vollständigen indirekten Vergleich die gesamte vorhandene Evidenz für einen Wirkstoff aufzubereiten und entsprechend der Nutzenbewertung zu Grunde liegenden Fragestellung zu bewerten. Die Begründung des pharmazeutischen Unternehmers, aufgrund der Evidenzlage die Wahl auf ein Fertigarzneimittel (Rebif<sup>®</sup>, 44  $\mu$ g s.c.) einzuschränken, ist nicht hinreichend.

Der im Dossier dargelegte indirekte Vergleich ist somit als unvollständig anzusehen.

Weiterhin wurden in der vorgelegten Netzwerk-Meta-Analyse die grundlegenden Annahmen<sup>3</sup> hinsichtlich Ähnlichkeit (Vergleichbarkeit der Studien bezüglich möglicher Effektmodifikatoren über alle Interventionen hinweg), Homogenität (Vergleichbarkeit der geschätzten Effekte innerhalb aller direkten Paarvergleiche) und Konsistenz (Vergleichbarkeit der geschätzten Effekte aus direkter und indirekter Evidenz) nicht adäquat überprüft.

Der pharmazeutische Unternehmer leitet anhand eines qualitativen Vergleiches der Methodik und der Patientencharakteristika auf Ebene der einzelnen Studienarme als auch nach Zusammenfassung der Arme unterschiedlicher Studien mit gleicher Intervention ab, dass die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien im Wesentlichen vergleichbare Studienpopulationen (sowie eine vergleichbare Methodik) haben. Jedoch ergab die

---

<sup>3</sup> Song et al., BMJ 2009

Überprüfung der Studien auf Basis der Charakteristika der Studienpopulationen relevante Unterschiede zwischen den in die Studien eingeschlossenen Patientenpopulationen. Diese Unterschiede sprechen gegen eine hinreichende Ähnlichkeit der Studien.

So wurden zum einen Studien eingeschlossen, die vorbehandelte MS-Patienten (DEFINE, CONFIRM) untersuchten als auch Studien die IFN  $\beta$  und/oder Glatirameracetat – naive Patienten umfassten (BECOME, BEYOND, EVIDENCE, INCOMIN, MSCRG, PRISMS und REGARD). Die herangezogenen Studien unterschieden sich weiterhin hinsichtlich

- der Anteile von Patienten mit mindestens einem Schub in den Placeboarmen der eingeschlossenen Studien (39 % bis 84 %),
- der Anzahl der Schübe im letzten Jahr vor Studienbeginn (Der Mittelwert unterschied sich um fast das Doppelte von mindestens 1,3 bis maximal 2,4 Schübe),
- der Krankheitsdauer zu Studienbeginn (Der Mittelwert unterschied sich um mehr als das Doppelte von mind. 2,9 bis maximal 7,3 Jahre).
- der Krankheitsschwere in Bezug auf den Grad der Behinderung zu Studienbeginn (Expanded Disability Status Scale (EDSS)-Wert<sup>4</sup> im Mittelwert mind. 1,9 bis max. 3,2).
- des mutmaßlichen Krankheitsverlaufes. *„Beispielweise schlossen die Studien INCOMIN und MSCRG vergleichsweise weniger behinderte Patienten ein (EDSS-MW [INCOMIN]: 1,96 bzw. 1,97; EDSS-MW [MSCRG]: 2,4 bzw. 2,3) als Vergleichsstudien, z. B. IFNB MS (EDSS-MW: 3,0 bzw. 2,8). Trotzdem hatten INCOMIN und MSCRG eine vergleichsweise lange Krankheitsdauer (MW [INCOMIN]: 6,7 bzw. 5,9 Jahre bzw. MW [MSCRG]: 6,6 bzw. 6,4 Jahre) im Vergleich zu z. B. IFNB MS (MW: 4,7 bzw. 3,9 Jahre). Es ist zu vermuten, dass in die Studien INCOMIN und MSCRG vorwiegend Patienten mit leichterem Krankheitsverlauf eingeschlossen wurden, im Vergleich zu anderen Studien im Netzwerk, wie z. B. IFNB MS.“<sup>5</sup>*

In Bezug auf die Krankheitsschwere sind die Differenzen zwischen den Studienpopulationen zum Teil dadurch erklärbar, dass in den Studien mit Dimethylfumarat die Diagnostik der Multiplen Sklerose auf der Grundlage der revidierten McDonald-Kriterien (2005) basierte. In den für den indirekten Vergleich herangezogenen, älteren Studien (Bornstein, Copolymer 1 MS, Etemadifar, EVIDENCE, IFNB MS, INCOMIN, MSCRG und PRISMS) wurden die Patienten jedoch mittels der weniger sensitiven Poser-Kriterien diagnostiziert. Aufgrund dessen wiesen die Patienten in den Dimethylfumarat – Studien eine in der Gesamtschau geringere Krankheitsschwere auf. Diese Diskrepanz wurde zwar vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier adressiert, jedoch wurden keine Schlussfolgerungen hinsichtlich der Bewertung der Ähnlichkeit der Studien gezogen.

Zusammenfassend kann aufgrund der o. g. Unterschiede nicht von einer hinreichenden Ähnlichkeit der in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studienpopulationen ausgegangen werden. Folglich sind auf Basis der vorgelegten Netzwerk-Meta-Analyse keine validen Aussagen zum Zusatznutzen von Dimethylfumarat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichs-therapie möglich.

---

<sup>4</sup> **EDSS-Wert = 2:** minimale Behinderung in 1 funktionellem System (FS) (1 FS Grad 2, andere FS Grad 0 oder 1);

**EDSS-Wert = 3:** moderate Behinderung in 1 FS (1 FS Grad 3, andere FS Grad 0 oder 1) oder geringe Behinderung in 3 oder 4 FS (3 bzw. 4 FS Grad 2, andere FS Grad 0 oder 1) jedoch vollständig gehfähig

<sup>5</sup> IQWiG Dossierbewertung A14-14 zu Dimethylfumarat, S. 31



Zudem wurden zur Überprüfung der Homogenität nicht alle paarweisen Meta-Analysen des relevanten Netzwerks herangezogen, sondern mithilfe von Korrelations- und Regressionsanalysen auf potenzielle Effektmodifikatoren geprüft. Auf Basis der Nicht-Signifikanz potenzieller Effektmodifikatoren lässt sich nicht auf Homogenität schließen. Folglich ist das Vorgehen zur Überprüfung der Homogenität nicht adäquat.

Die Überprüfung der Konsistenzannahme wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ohne Nennung von Kriterien für eine Verletzung der Konsistenzannahme und zudem nur für zwei ausgewählte Vergleiche durchgeführt. Die Schätzer aus der Netzwerk-Meta-Analyse und aus dem entsprechenden direkten Vergleich wurden qualitativ gegenübergestellt. Folglich ist das Vorgehen zur Überprüfung der Konsistenz nicht adäquat und unvollständig.

Das statistische Modell, welches im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers verwendet wurde, war nicht geeignet, valide Aussagen zum Vergleich von Dimethylfumarat gegenüber Interferon beta-1a zu treffen. Die Netzwerk-Meta-Analysen wurden auf der Basis generalisierter linearer gemischter Modelle durchgeführt. Da in den vorgelegten Modellen der Behandlungseffekt als fester Effekt und der Studieneffekt als zufälliger Effekt modelliert wurde, kann dies zu einem cross-level bias und zu einer Unterschätzung der Standardfehler führen, und zwar so stark, dass Behandlungseffekte aufgrund der zu schmalen Konfidenzintervalle fälschlicherweise als statistisch signifikant eingeschätzt werden könnten. In der wissenschaftlichen Literatur<sup>6</sup> wird explizit darauf hingewiesen, dass bei der Verwendung von generalisierten linearen gemischten Modellen die Studie selbst nicht als zufälliger Effekt modelliert werden soll, sondern die Behandlungseffekte innerhalb der Studien.

Aufgrund der genannten Mängel hinsichtlich der Vollständigkeit, der inadäquaten Überprüfung der Grundannahmen der Netzwerk-Meta-Analyse bezüglich Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz sowie des nicht geeigneten statistischen Modelles, ließ der im Dossier dargestellte indirekte Vergleich keine validen Aussagen zum Zusatznutzen von Dimethylfumarat gegenüber der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN  $\beta$ -1a zu.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer zusätzliche Analysen zum statistischen Modell vorgelegt, in denen sowohl IFN  $\beta$ -1a 30  $\mu$ g i.m. als auch IFN  $\beta$ -1a 44  $\mu$ g s.c. einbezogen wurden. Dadurch ist der Studienpool für den indirekten Vergleich zwar vollständig, jedoch sind Aussagen zum Zusatznutzen von Dimethylfumarat auch auf Basis des nachgereichten indirekten Vergleiches nicht möglich. Zum einen ist das verwendete statistische Modell weiterhin nicht geeignet. Zum anderen wurden in der Netzwerk-Meta-Analyse nicht alle patientenrelevanten Endpunkte berücksichtigt bzw. nur unvollständig berücksichtigt und für die gepoolten Analysen wurden die grundlegenden Annahmen der Netzwerk-Meta-Analyse nicht angemessen geprüft.

Mit seiner Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer vergleichende Analysen für das bereits im Dossier eingereichte statistische Modell und das statistische Modell der neuen Netzwerk-Meta-Analyse ein, um der Kritik aus der Dossierbewertung zu begegnen, ein ungeeignetes statistisches Modell verwendet zu haben. Seine im Dossier vom 28.04.2014 eingereichten Ergebnisse sieht der pharmazeutische Unternehmer dahingehend als bestätigt an, da beide Modelle einen statistisch signifikanten Vorteil von Dimethylfumarat gegenüber IFN  $\beta$ -1a 44  $\mu$ g s.c. in der Schubrate zeigten. Zudem weist das bereits im Dossier verwendete Modell eine bessere Modellanpassung als das in der Stellungnahme nachgereichte Modell auf. Da die Modellgüte verschiedener Modelle nur innerhalb der

---

<sup>6</sup> Jones et al. Statistical approaches for conducting network meta-analysis in drug development. Pharm Stat 2011;

Menge der inhaltlich angemessenen Modelle verglichen werden kann, ist eine Beurteilung der Güte der verschiedenen Analysen in diesem Fall nicht relevant.

In der Netzwerk-Meta-Analyse aus der Stellungnahme wird für die meisten Endpunkte lediglich der Vergleich von Dimethylfumarat und IFN  $\beta$ -1a, 44  $\mu$ g s. c. (Rebif<sup>®</sup>) betrachtet, wodurch auch dieser indirekte Vergleich inhaltlich unvollständig ist. Zudem werden nicht alle verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, z.B. zu unerwünschten Ereignissen, berücksichtigt. Der Begründung, dass für einen Teil der Endpunkte keine diesbezüglichen Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in den eingeschlossenen Studienpublikationen vorlägen, kann nicht gefolgt werden, da der Studienbericht der Studie MSCRG mit IFN  $\beta$ -1a 30  $\mu$ g i. m. dem pharmazeutischen Unternehmer, als Sponsor dieser Studie und Zulassungsinhaber von IFN  $\beta$ -1a 30  $\mu$ g i. m. (Avonex<sup>®</sup>), vorliegt. Diesem Studienbericht sind z. B. Ergebnisse zu einzelnen relevanten unerwünschten Ereignissen zu entnehmen. Darüber hinaus werden keine Analysen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und lediglich unvollständige Analysen zu den Todesfällen vorgelegt. Die Informationen zu Todesfällen (1 Todesfall unter IFN  $\beta$ -1a), ebenfalls im Studienbericht zur Studie MSCRG enthalten, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer innerhalb des indirekten Vergleichs von Dimethylfumarat gegenüber IFN  $\beta$ -1a nicht berücksichtigt. Eine Begründung hierfür fehlt.

Weiterhin begegnet der pharmazeutische Unternehmer der Kritik an dem im Dossier verwendeten Modell hinsichtlich der Modellierung der Studie als zufälligen Effekt, indem er in der Stellungnahme beschreibt, dass in dem neuen Modell sowohl die Haupteffekte Behandlung und Studie als feste Effekte und die Interaktion zwischen diesen beiden Haupteffekten als zufälliger Effekt in das Modell aufgenommen wurden. Gemäß dem zugehörigen Programmcode wird aber der Haupteffekt der Studie aus dem Modell herausgelassen. Folglich liegt diesem Modell die Annahme zugrunde, dass die durchschnittlichen Ereigniswahrscheinlichkeiten in allen Studien gleich sind.

Somit können die Ergebnisse aus der vorgelegten Netzwerk-Meta-Analyse nicht herangezogen werden, da diesen ebenfalls nicht ein verwendbares statistisches Modell sowie unvollständige Analysen zugrunde liegen.

Die Untersuchungen der grundlegenden Annahmen von Netzwerk-Meta-Analysen, die der pharmazeutische Unternehmer in den Anlagen zur Stellungnahme „Zusätzliche Analysen zur Ähnlichkeit/ Homogenität/ Konsistenz“ einreicht können nicht herangezogen werden, da diese Untersuchungen sich lediglich auf die Netzwerke beziehen, in denen IFN  $\beta$ -1a 44  $\mu$ g s.c. und IFN  $\beta$ -1a 30  $\mu$ g i.m. getrennt eingehen.

Darüberhinaus sind die Unterlagen zur Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme nicht geeignet, die aus der Dossierbewertung bestehenden Zweifel an der Ähnlichkeitsannahme zu entkräften. Begründungen für die Auswahl der untersuchten Kovariablen (z. B. keine Berücksichtigung der Vorbehandlung der Patienten als Kovariable) oder der dargestellten Endpunkte (nur 2 Endpunkte: „Jährliche Schubrate“ und „Behinderungsprogression nach 3 Monaten“ analysiert) fehlen.

Ergänzend hat der G-BA festgestellt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmen vorgelegte Studie 109MS302 (CONFIRM) neben zwei Studienarmen mit unterschiedlichen Dimethylfumarat-Applikationsfrequenzen sowie Tagesdosen und einem Placebo-Vergleichsarm auch einen aktiv-kontrollierten Vergleichsarm mit Glatirameracetat enthalten hat. Ein Nachweis des Zusatznutzens hätte auch gegenüber Glatirameracetat geführt werden können, da dieser Wirkstoff ebenso als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde und für den Nachweis eines Zusatznutzens vorrangig direkte kontrollierte Studien herangezogen werden sollen. Der pharmazeutische Unternehmer hat den Glatirameracetat - Studienarm für den Nachweis des Zusatznutzens ausgeschlossen, und hat dies damit

begründet, dass dieser nach seiner Auffassung unverblindet als Referenzarm in der Studie mitgeführt worden und für den direkten Vergleich von Dimethylfumarat gegenüber Glatirameracetat nicht ausreichend gepowert worden sei. Unbenommen einer inhaltlichen Bewertung der Ergebnisse dieser Studie bleibt anzumerken, dass weder fehlende Verblindungen noch die Frage der power per se die Geeignetheit der Studien für einen Zusatznutzennachweis in Frage stellen.

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

Dem Beschluss werden die Angaben analog zum Beschluss zu Teriflunomid in gleicher Indikation zu Grunde gelegt (ca. 85 000 - 105 000 Patienten). Es bestehen keine relevanten Abweichungen zu den vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelten Patientenzahlen.

## 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: 24. Juli 2014):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002601/WC500162069.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung ist von einer Fachärztin/einem Facharzt für Neurologie oder von einer Fachärztin/einem Facharzt für Nervenheilkunde, mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose, durchzuführen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2014).

### Kosten der Arzneimittel:

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2014).

Für die Berechnung der Kosten wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl von Injektionen und Tabletten ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen jeweils empfohlenen Behandlungsschemata als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Zu Dimethylfumarat (Tecfidera®): Nach Angaben der Fachinformation ist zwei Mal täglich eine Dosierung von 240 mg empfohlen, daher sind jährlich 730 Tabletten erforderlich. Folglich wurden bei der Kostenberechnung auch nur Tabletten mit einer Wirkstärke von 240 mg berücksichtigt. Die Anfangsdosierung während der ersten sieben Tage von zwei Mal täglich 120 mg blieb bei der Darstellung der Kosten der Arzneimittel unberücksichtigt.

Zu IFN  $\beta$ -1a: (hier Avonex®): Nach den Angaben der Fachinformation erfolgen die

Injektionen einmal wöchentlich, daher sind jährlich 52 Injektionen erforderlich.

Zu IFN  $\beta$ -1b: (hier Extavia®): Nach den Angaben der Fachinformation erfolgt die Injektion an jedem zweiten Tag, daher sind jährlich 182,5 Injektionen erforderlich.

Zu Glatirameracetat (Copaxone®): Nach Angaben der Fachinformation tägliche Injektionen, daher sind jährlich 365 Injektionen erforderlich.

#### Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Es wurden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen angegeben.

Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden generell nur 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 Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z. B. Blutbildbestimmungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer langfristigen Behandlung innerhalb des therapeutischen Gesamtkonzeptes hinausgehen, werden nicht berücksichtigt. Es wird davon ausgegangen, dass die Begleitkosten im Rahmen des therapeutischen Gesamtkonzeptes bei TFN, Glatirameracetat, IFN  $\beta$ -1a und IFN  $\beta$ -1b vergleichbar sind und deshalb bei der Darstellung der Therapiekosten nicht berücksichtigt werden müssen.

### **3. Bürokratiekosten**

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 pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 27. September 2012 eingegangen am 28. September 2012 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. November 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 8. November 2012 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 7. Februar 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerFO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Im Rahmen der Prüfung der Vollständigkeit wurde die Dossierpflicht erneut geprüft und beraten. Zwischenzeitlich wurde der Wirkstoff Dimethylfumarat am 1. März 2014 in Verkehr gebracht.

Bis zur abschließenden Klärung der Verpflichtung zur Vorlage eines Dossiers für den Wirkstoff Dimethylfumarat wurde der Beginn der Nutzenbewertung auf den 1. Mai 2014 bestimmt. Das abschließende Dossier wurde am 28. April 2014 eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. April 2014 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 30. Juli 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 8. September 2014 statt.

Die seitens des pharmazeutischen Unternehmers eingereichten zusätzlichen Daten, die am 16. September 2014 im Nachgang zur mündlichen Anhörung eingereicht wurden, konnten aufgrund des fortgeschrittenen Verfahrens für die vorliegende Nutzenbewertung nicht mehr berücksichtigt werden.

Mit Schreiben vom 8. September 2014 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 25. September 2014 übermittelt.

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. September 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	6. November 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	25. Februar 2014 8. April 2014	Beratung zur Dossierpflicht
Unterausschuss Arzneimittel	10. Juni 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	2. September 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. September 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen

AG § 35a	16. September 2014 30. September 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stimmnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Oktober 2014	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Oktober 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Oktober 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken