

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**zum Beschluss des Gemeinsamen  
Bundesausschusses über  
die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie  
(AM-RL):  
Anlage XII - Beschlüsse über die  
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dimethylfumarat**

Vom 7. Januar 2016

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Bürokratiekosten.....	5
4. Verfahrensablauf .....	5

## **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.

Nach der Rechtsprechung des BSG ist der G-BA auch nach Erlass einer Richtlinie zu der Prüfung verpflichtet, ob neuere wissenschaftliche Erkenntnisse eine Änderung seiner Entscheidung gebieten (zur allgemeinen Beobachtungspflicht des G-BA vgl. BSGE 107, 261-287). In Ausübung dieser allgemeinen Beobachtungspflicht hat der G-BA die Risikoinformation des BfArM vom 07.04. 2015 zum Anlass genommen, ein Verfahren zur Änderung der in Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie geregelten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des Wirkstoffs Dimethylfumarat einzuleiten. Da die betroffenen Regelungsgesichtspunkte nicht in einem inhaltlich untrennbaren Zusammenhang mit der medizinischen Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dimethylfumarat im engeren Sinne nach § 35a Abs.1 Satz 3 Nr.2 und 3 SGB V stehen, ist der G-BA insoweit nicht an die spezielleren verfahrensrechtlichen Regelungen in § 3 Nr.4 AM-NutzenV i.V.m. 5.Kapitel § 13 VerfO gebunden.

## **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. 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.

Der G-BA hat am 16. Oktober 2014 über die Änderung der Anlage XII AM-RL zur Nutzenbewertung zu Dimethylfumarat beschlossen und den Beschluss auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses veröffentlicht. Mit dieser Veröffentlichung trat der Beschluss in Kraft.

Der G-BA hat sich bei der Nutzenbewertung zu Dimethylfumarat umfassend mit dessen Risikoprofil befasst. Nach der Beschlussfassung am 16.10.2014 hat der pharmazeutische Unternehmer in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden EMA und BfArM über neue Erkenntnisse zu schwerwiegenden Nebenwirkungen des Wirkstoffs Dimethylfumarat im Rahmen eines Rote-Hand-Briefs vom 3. Dezember 2014 informiert. Diese Erkenntnisse betreffen das erstmalige Auftreten einer sehr schwerwiegenden Nebenwirkung, der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), bei der Behandlung von an Multipler Sklerose erkrankten Patienten mit Dimethylfumarat. In Abstimmung mit den Zulassungsbehörden gibt der pharmazeutische Unternehmer Hinweise und Empfehlungen zur erforderlichen Aufklärung der Patienten über das Risiko des Auftretens einer PML sowie zu erforderlichen Kontroll- und Sicherheitsmaßnahmen bei der Anwendung von Dimethylfumarat.

Daraufhin hat der G-BA am 8. Januar 2015 die Änderung der Anlage XII AM-RL zur Nutzenbewertung zu Dimethylfumarat unter dem Punkt „3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ (Verweis auf Rote-Hand-Brief vom 3. Dezember 2014) beschlossen und den Beschluss auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses veröffentlicht.

Entsprechend der Risikoinformation des BfArM vom 07.04. 2015<sup>1</sup> wurde vor dem Hintergrund der Berichte über das Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen im Dezember 2014 ein Worksharing-Variation-Verfahren zu Dimethylfumarat-haltigen Arzneimitteln zwecks Anpassung der Produktinformationen auf europäischer Ebene eingeleitet. Die Beratungen zu diesem Verfahren wurden abgeschlossen und eine Aktualisierung der Fachinformation wurde initiiert<sup>2</sup>. Darüber hinaus hat der pharmazeutische Unternehmer in einem Rote-Hand-Brief vom 23. November 2015<sup>3</sup> über weitere Maßnahmen zur Senkung des Risikos einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie PML informiert.

Die aufgrund der Risikoinformation des BfArM<sup>1</sup> eingeleiteten Beratungen des Unterausschuss Arzneimittel wurden abgeschlossen. Dabei ist der Unterausschuss Arzneimittel zu dem Ergebnis gekommen, dass eine Aktualisierung der Angaben zu den Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung im Beschluss über die

---

<sup>1</sup> Risikoinformation des BfArM vom 07.04.2015

<http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2015/RI-dimethylfumarat.html>

<sup>2</sup> "Updated recommendations to minimise the risk of the rare brain infection PML with Tecfidera" vom 23.10.2015

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2015/10/news\\_detail\\_024223.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/10/news_detail_024223.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

<sup>3</sup> Rote-Hand-Brief zu Tecfidera® (Dimethylfumarat) vom 23.11.2015: Neue Maßnahmen zur Senkung des Risikos einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie PML - vermehrte Überwachung und Absetzen der Therapie:

[https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2015/rhb-tecfidera.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2015/rhb-tecfidera.pdf?__blob=publicationFile&v=2)

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu Dimethylfumarat vom 16. Oktober 2014 erforderlich ist.

Nach § 92 Abs. 3a SGB V sind die Stellungnahmen der Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker in die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses mit einzubeziehen. Nach Durchführung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurde gemäß § 91 Abs. 9 SGB V eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Vor dem Hintergrund der Vorschläge der Stellungnahmeberechtigten haben sich folgende Änderungen ergeben:

- Gemäß den derzeit empfohlenen Vorgaben der Fachinformation von Tecfidera, werden regelmäßige Blutbildkontrollen alle 3 Monate empfohlen. Es ist davon auszugehen, dass eine längerfristige, schwere Lymphopenie unter der Therapie mit Dimethylfumarat einen Risikofaktor für die Entstehung einer PML darstellt. Eine engmaschige Kontrolle des Blutbildes entspricht nationalen Empfehlungen zur Therapie mit Dimethylfumarat. Folglich werden, über die Empfehlungen der Fachinformation von Tecfidera® hinausgehend, die Anforderungen an die Erforderlichkeit regelmäßiger Blutbildkontrollen (inkl. Differential-Blutbild) konkretisiert. Es wird für erforderlich gehalten, dass diese Kontrollen alle sechs bis acht Wochen aktualisiert werden.
- Die Patienten unter der Therapie mit Dimethylfumarat sollten regelmäßig, in der Regel alle drei Monate, mindestens jedoch alle sechs Monate, auf klinische Symptome einer opportunistischen Infektion inkl. PML untersucht werden. Entsprechende Untersuchungsmaßnahmen während der Therapie sollen zu einer möglichst frühzeitigen Erkennung der PML beitragen.
- Laut Fachinformation zu anderen immunsupprimierenden Arzneimitteln (Tysabri®), die mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer PML einhergehen, wird unter anderem die Behandlungsdauer als ein möglicher Risikofaktor für die Entwicklung einer PML genannt: „[...] Behandlungsdauer, insbesondere bei langfristiger Behandlung über 2 Jahre hinaus. [...]“. Es kann nach Einschätzung des G-BA anhand der vorliegenden Fallberichte, und auf der Basis der Erkenntnisse aus dem Stellungnahmeverfahren, nicht ausgeschlossen werden, dass mit längerer Behandlungsdauer das Risiko für die Entwicklung einer PML steigt. Vor dem Hintergrund der kontinuierlich wachsenden Erkenntnisse über die Entstehung einer PML, möglichen Risikofaktoren, unterschiedlichen Anzeichen für eine PML sowie der wachsenden Erfahrung in der Therapie mit Dimethylfumarat, wird es für erforderlich gehalten, die Aufklärung der Patienten als auch der pflegenden Personen über Risiken einer Therapie mit Dimethylfumarat sowie über die Anzeichen einer PML und deren Symptome während der Behandlungsdauer alle zwei Jahre zu wiederholen.
- Vor Beginn der Behandlung sollte eine aktuelle MRT Aufnahme vorliegen. Gemäß der empfohlenen Aktualisierung der Fachinformation von Tecfidera® sollte die Notwendigkeit weiterer MRT-Aufnahmen in Übereinstimmung mit nationalen und lokalen Empfehlungen berücksichtigt werden. In der Beschlussfassung wird die Empfehlung für eine regelmäßige Aktualisierung der MRT - Aufnahmen nach Maßgabe des Arztes aufgenommen.
- Zudem wird es vor dem Hintergrund der Schwere der Nebenwirkung einer PML weiterhin für erforderlich gehalten, dass bei bestätigter Lymphopenie mit Lymphozytenzahlen unter 500/µl, bei klinischen Symptomen oder bei bildgebenden

Hinweisen, die auf eine opportunistische Infektion hindeuten, die Therapie mit Dimethylfumarat auszusetzen ist. Diese Vorsichtsmaßnahmen entsprechen sowohl nationalen Empfehlungen zur Therapie mit Dimethylfumarat<sup>4:5</sup> sowie den Fachinformationen anderer Fumarat-haltiger Arzneimittel (Fumaderm<sup>®</sup>) und sollten somit auch bei der Anwendung von Tecfidera<sup>®</sup> beachtet werden.

### **3. Durchführung des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Mit dem Beschluss werden die Feststellungen in Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie zur qualitätsgesicherten Anwendung des Wirkstoffs Dimethylfumarat aktualisiert.

Die Bewertungsentscheidung zum Nutzen des Arzneimittels bleibt davon unberührt. Ausgehend hiervon können die Feststellungen zu Dimethylfumarat in Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie geändert werden, ohne eine erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffs nach § 35a Abs.1 SGB V durchzuführen.

### **4. 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.

### **5. Verfahrensablauf**

Am 2. und 16. Juni 2015 hat die Arbeitsgruppe § 35a über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie hinsichtlich der Anforderungen an die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung zu Dimethylfumarat beraten und eine entsprechende Beschlussempfehlung für das Plenum erstellt.

In der Sitzung am 23. Juni 2015 wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ der Beschlussentwurf zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 23. Juni 2015 nach § 10 Abs. 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

In der Sitzung der Arbeitsgruppe am 18. August 2015 wurde die Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen beraten.

Die mündliche Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 27. Oktober 2015 durchgeführt.

---

<sup>4</sup> Stellungnahme Medizin/Therapie Nr. 2 / 2015: Multiple Sklerose: Maßnahmen zur Minimierung des PML-Risikos unter Dimethylfumarat (Tecfidera<sup>®</sup>)  
[http://www.dmsg.de/dokumentearchiv/151214\\_dmsg\\_kknmsst Stellungnahme\\_dmfmonitoring.pdf](http://www.dmsg.de/dokumentearchiv/151214_dmsg_kknmsst Stellungnahme_dmfmonitoring.pdf)

<sup>5</sup> Praktische Aspekte der Therapie mit Dimethylfumarat, KKNMS Qualitätshandbuch Dimethylfumarat Stand: Juli 2015

In weiteren Arbeitsgruppensitzungen am 17. November 2015, 1. und 15. Dezember wurden vor dem Hintergrund eingegangenen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung die Beschlussvorlagen beraten.

Nach Beratung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen hat der Unterausschuss Arzneimittel die Beschlussvorlage in der Sitzung am 22. Dezember 2015 konsentiert.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Plenum	16. Oktober 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL (Nutzenbewertung von Dimethylfumarat)
	8. Januar 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL
AG § 35a	2. Juni 2015, 16. Juni 2015	Beratung hinsichtlich Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL zu Dimethylfumarat
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juni 2015	Beratung und Beschlussfassung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens
AG § 35a	18. August 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. Oktober 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. November 2015 1. Dezember 2015 15. Dezember 2015	Beratung über die Beschlussempfehlung und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. Dezember 2015	Beratung und Konsentierung einer Beschlussvorlage über die Änderung der Anlage XII AM-RL für das Plenum
Plenum	7. Januar 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. Januar 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken