



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 7. Januar 2016

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	4
3. Durchführung des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	6
4. Bürokratiekosten	6
5. Verfahrensablauf	6
6. Beschluss	8
7. Anhang	10
7.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	10
B. Bewertungsverfahren	12
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	13
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	15
1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren	15
1.2 Mündlichen Anhörung Einladung	29
2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	31
2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	31
2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung	31
2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	31
3. Auswertung des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens	32
3.1 Biogen GmbH	32
3.2 Bundesärztekammer	33
3.3 Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS)	34
3.4 Professor Dr. Judith Haas; Jüdisches Krankenhaus Berlin	34

4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....35

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 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. 2015¹ 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 initiiert². Darüber hinaus hat der pharmazeutische Unternehmer in einem Rote-Hand-Brief vom 23. November 2015³ über weitere Maßnahmen zur Senkung des Risikos einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie PML informiert.

¹ Risikoinformation des BfArM vom 07.04.2015

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

² “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

³ 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

Die aufgrund der Risikoinformation des BfArM¹ 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 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^{4;5} sowie den Fachinformationen anderer Fumarat-haltiger Arzneimittel (Fumaderm®) und sollten somit auch bei der Anwendung von Tecfidera® 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.

⁴ Stellungnahme Medizin/Therapie Nr. 2 / 2015: Multiple Sklerose: Maßnahmen zur Minimierung des PML-Risikos unter Dimethylfumarat (Tecfidera®)
http://www.dmsg.de/dokumentearchiv/151214_dmsg_kknmssternnahme_dmfonitoring.pdf

⁵ 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	1. Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL
AG § 35a	2. Juni 2015, 16. Juni 2015	2. 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

Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**des Gemeinsamen Bundesausschusses
zur Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dimethylfumarat (Anforderungen an
eine qualitätsgesicherte Anwendung)**

Vom 7. Januar 2016

Der Gemeinsamer Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 7. Januar 2016 die Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Dezember 2015 (BAnz AT 20.01.2016 B2), beschlossen:

- I. **In Anlage XII werden die Feststellungen zu dem Wirkstoff Dimethylfumarat in dem Abschnitt „3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ wie folgt geändert:**

Nach dem Satz

„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.“

wird der Satz

„Über die in der Fachinformation enthaltenen Informationen hinaus wird auf die im Rote-Hand-Brief vom 3. Dezember 2014 adressierten Erkenntnisse zu schwerwiegenden Nebenwirkungen des Wirkstoffs Dimethylfumarat und die entsprechenden Überwachungsmaßnahmen verwiesen.“

gestrichen und folgende Sätze eingefügt:

„Um hämatologische Veränderungen rechtzeitig zu identifizieren, die das Risiko für opportunistische Infektionen und insbesondere die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) erhöhen, sollte unmittelbar vor Beginn der Behandlung mit Dimethylfumarat das Blutbild (einschließlich des Differentialblutbildes sowie der Blutplättchenzahl) kontrolliert werden. Nach Beginn der Behandlung sollten die Kontrollen im 6 bis 8 wöchigem Abstand erfolgen.“

Angesichts eines publizierten Falls einer PML ohne schwerwiegende Lymphopenie muss der Patient, gegebenenfalls zusammen mit seinen Pflegepersonen, vor Beginn der Behandlung und danach alle zwei Jahre über erste Anzeichen einer PML und deren Symptome in Kenntnis gesetzt werden.

Die Patienten müssen regelmäßig, in der Regel alle drei Monate, mindestens jedoch alle sechs Monate über die gesamte Behandlungsdauer hinweg hinsichtlich klinischer Symptome opportunistischer Infektionen einschließlich PML kontrolliert werden.

Ferner sollte vor Beginn der Behandlung mit Dimethylfumarat eine aktuelle MRT-Aufnahme vorliegen (gewöhnlich nicht älter als drei Monate), die als Vergleichsaufnahme herangezogen werden kann. Diese sollte nach Maßgabe des Arztes regelmäßig aktualisiert werden.

Ein Aussetzen der Medikation ist angezeigt, bei bestätigter Lymphopenie mit Lymphozytenzahlen unter 500/ μ l, bei klinischen Symptomen oder bei bildgebenden Hinweisen, die auf eine opportunistische Infektion hindeuten. Gleichzeitig sind weitergehende Untersuchungen zum Ausschluss opportunistischer Infektionen durchzuführen.

Nach Aussetzen, bzw. Absetzen der Therapie mit Dimethylfumarat im Zusammenhang mit einer Lymphopenie, sind die Lymphozytenzahlen weiterhin engmaschig bis zur Normalisierung zu kontrollieren.

Es liegen derzeit nur unzureichende Daten zur Therapieumstellung von anderen Vortherapien auf Dimethylfumarat bzw. von Dimethylfumarat auf andere Therapien vor. Es ist zu prüfen, ob ein Sicherheitsabstand vor der Umstellung der Therapien einzuhalten ist.“

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses in Kraft.

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

Berlin, den 7. Januar 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

7. Anhang

7.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Freitag, 29. Januar 2016
BANZ AT 29.01.2016 B3
Seite 1 von 2

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Dimethylfumarat (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)**

Vom 7. Januar 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 7. Januar 2016 die Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANZ Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Dezember 2015 (BANZ AT 20.01.2016 B2), beschlossen:

I.

In Anlage XII werden die Feststellungen zu dem Wirkstoff Dimethylfumarat in dem Abschnitt „3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ wie folgt geändert:

Nach dem Satz

„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.“

wird der Satz

„Über die in der Fachinformation enthaltenen Informationen hinaus wird auf die im Rote-Hand-Brief vom 3. Dezember 2014 adressierten Erkenntnisse zu schwerwiegenden Nebenwirkungen des Wirkstoffs Dimethylfumarat und die entsprechenden Überwachungsmaßnahmen verwiesen.“

gestrichen und folgende Sätze eingefügt:

„Um hämatologische Veränderungen rechtzeitig zu identifizieren, die das Risiko für opportunistische Infektionen und insbesondere die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) erhöhen, sollte unmittelbar vor Beginn der Behandlung mit Dimethylfumarat das Blutbild (einschließlich des Differentialblutbildes sowie der Blutplättchenzahl) kontrolliert werden. Nach Beginn der Behandlung sollten die Kontrollen im 6- bis 8-wöchigen Abstand erfolgen.

Angesichts eines publizierten Falls einer PML ohne schwerwiegende Lymphopenie muss der Patient, gegebenenfalls zusammen mit seinen Pflegepersonen, vor Beginn der Behandlung und danach alle zwei Jahre über erste Anzeichen einer PML und deren Symptome in Kenntnis gesetzt werden.

Die Patienten müssen regelmäßig, in der Regel alle drei Monate, mindestens jedoch alle sechs Monate über die gesamte Behandlungsdauer hinweg hinsichtlich klinischer Symptome opportunistischer Infektionen einschließlich PML kontrolliert werden.

Ferner sollte vor Beginn der Behandlung mit Dimethylfumarat eine aktuelle MRT-Aufnahme vorliegen (gewöhnlich nicht älter als drei Monate), die als Vergleichsaufnahme herangezogen werden kann. Diese sollte nach Maßgabe des Arztes regelmäßig aktualisiert werden.

Ein Aussetzen der Medikation ist angezeigt, bei bestätigter Lymphopenie mit Lymphozytenzahlen unter 500/µl, bei klinischen Symptomen oder bei bildgebenden Hinweisen, die auf eine opportunistische Infektion hindeuten. Gleichzeitig sind weitergehende Untersuchungen zum Ausschluss opportunistischer Infektionen durchzuführen.

Nach Aussetzen, bzw. Absetzen der Therapie mit Dimethylfumarat im Zusammenhang mit einer Lymphopenie, sind die Lymphozytenzahlen weiterhin engmaschig bis zur Normalisierung zu kontrollieren.

Es liegen derzeit nur unzureichende Daten zur Therapieumstellung von anderen Vortherapien auf Dimethylfumarat bzw. von Dimethylfumarat auf andere Therapien vor. Es ist zu prüfen, ob ein Sicherheitsabstand vor der Umstellung der Therapien einzuhalten ist.“

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses in Kraft.

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

Berlin, den 7. Januar 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

siehe Tragende Gründe, Abschnitt 2: Eckpunkte der Entscheidung

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird 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 zur Stellungnahme gegeben.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Uwierstraße 73	53173 Bonn
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Gemäß § 91 Abs. 5 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 11 Abs. 2 der Verfahrensordnung des G-BA wird zudem der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, da ein allgemeiner Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen aufgenommen werden soll.

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht. (BAnz 03.07.2015 B3)



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Vom 23. Juni 2015

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 23. Juni 2015 beschlossen, folgendes Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Anlage XII –
Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V – Dimethylfumarat

Gemäß § 92 Absatz 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 Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene zu den beabsichtigten Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Der entsprechende Entwurf zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 1. Juli 2015 zugeleitet:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z), Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände (ABDA), Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI), Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA), Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH), Pro Generika e.V., Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI), Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V., Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V., Gesellschaft für Phytotherapie e.V.

Stellungnahmen zu diesem Entwurf einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien bis zum

31. Juli 2015

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Arzneimittel

Wegelystraße 8

10623 Berlin

E-Mail zur Anlage XII: nutzenbewertung35a@g-ba.de

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten den Entwurf sowie die Tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Der Beschluss und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Berlin, den 23. Juni 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Beh/uh

Datum:
1. Juli 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 08 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 92 Abs. 3a SGB V

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirk- stoffen nach § 35a SGB V, Dimethylfumarat

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 23. Juni 2015 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage XII der AM-RL einzuleiten. Die Anlage XII über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V soll wie folgt geändert werden:

- Dimethylfumarat

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Abs. 3a SGB V erhalten Sie bis zum

31. Juli 2015

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte in elektronischer Form (z. B. CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin
nutzenbewertung35a@g-ba.de**

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

■

■



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Bundesärztekammer



Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Beh/uh

Datum:
1. Juli 2015

Stellungnahmemöglichkeit der Bundesärztekammer nach § 91 Abs. 5 SGB V zu einer Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

Sehr geehrter ,

gemäß § 91 Absatz 5 SGB V ist bei Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), deren Gegenstand die Berufsausübung der Ärzte berührt, der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA hat in seiner Sitzung am 23. Juni 2015 beschlossen, ein Stellungsverfahren zur Änderung der Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten. Anlage XII der AM-RL:

- Dimethylfumarat

soll geändert werden.

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss trifft mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 SGB V Feststellungen in der Arzneimittel-Richtlinie insbesondere zum Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, zur Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen, zu Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung und zu den Therapiekosten auch im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Vor dem Hintergrund der Berichte über das Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen bei der Anwendung Dimethylfumarat-haltiger Arzneimittel sollen die Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung von Dimethylfumarat (Tecfidera®) ergänzt werden.

Gemäß § 91 Abs. 5 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 11 Abs. 2 der Verfahrensordnung des G-BA wird der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Im Rahmen Ihres Stellungsrechts nach § 91 Abs. 5a SGB V erhalten Sie bis zum

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

31. Juli 2015

Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zum beigefügten Beschluss. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Ihre Stellungnahme richten Sie bitte in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin
nutzenbewertung35a@g-ba.de**

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.
Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

<i>Muster</i>	Nr.	Feldbezeichnung	Text
	1	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
		TI:	(Titel)
		SO:	(Quelle, d.h. Zeitschrift oder Internetadresse oder Ort: Verlag. Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [Institution/Firma]

Beispiel	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Zeitschriften- artikel</i>	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
<i>Zeitschriften- artikel</i>	2	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis; 35 (6 Suppl 2); S1-140 /2000/
<i>Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Internet- dokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
<i>HTA-Doku- ment</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burks A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC. 2000

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dimethylfumarat

Vom 23. Juni 2015

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Juni 2015 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am TT. MM JJJJ (BAnz AT TT. MM JJJJ Bx), beschlossen:

- I. In Anlage XII werden die Feststellungen zu dem Wirkstoff Dimethylfumarat unter dem Abschnitt „3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ wie folgt geändert:**

Nach dem Satz

„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.“

wird der Satz

„Über die in der Fachinformation enthaltenen Informationen hinaus wird auf die im Rote-Hand-Brief vom 3. Dezember 2014 adressierten Erkenntnisse zu schwerwiegenden Nebenwirkungen des Wirkstoffs Dimethylfumarat und die entsprechenden Überwachungsmaßnahmen verwiesen.“

gestrichen und folgende Sätze eingefügt:

„Ein Rote-Hand-Brief vom 3. Dezember 2014 adressiert Erkenntnisse zum Auftreten eines Falles progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) unter der Behandlung mit Dimethylfumarat. Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Dimethylfumarat-haltigen Arzneimitteln berichtet das BfArM am 7. April 2015 von weiteren PML Fällen.“

Um hämatologische Veränderungen rechtzeitig zu identifizieren, die das Risiko für opportunistische Infektionen und insbesondere die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) erhöhen, sollte unmittelbar vor Beginn der Behandlung mit DMF das Blutbild

(einschließlich des Differentialblutbildes sowie der Blutplättchenzahl) kontrolliert werden. Bei Werten außerhalb des Normbereiches darf keine Behandlung mit Dimethylfumarat erfolgen. Nach Beginn der Behandlung sollten in den ersten drei Monaten die Kontrollen im 14-tägigen Abstand erfolgen. Bei unauffälligen Befunden ist danach eine monatliche Kontrolle ausreichend.

Angesichts eines publizierten Falls ohne schwerwiegende Lymphopenie muss der Patient gegebenenfalls zusammen mit seinen Pflegepersonen vor Beginn der Behandlung über erste Anzeichen einer PML und deren Symptome in Kenntnis gesetzt werden. Nach zwei Jahren müssen alle Patienten erneut über die Risiken der Entwicklung einer PML unter Dimethylfumarat aufgeklärt werden.

Ferner sollte vor Beginn der Behandlung mit Dimethylfumarat eine aktuelle MRT-Aufnahme vorliegen (gewöhnlich nicht älter als drei Monate), die als Vergleichsaufnahme herangezogen werden kann.

Position 1	Position 2
Diese sollte auf regelmäßiger Basis aktualisiert werden.	Diese sollte routinemäßig auf jährlicher Basis aktualisiert werden.

Schließlich müssen die Patienten regelmäßig mindestens alle 6 Monate über die gesamte Behandlungsdauer hinweg hinsichtlich klinischer Symptome opportunistischer Infektionen einschließlich PML kontrolliert werden.

Werden bei den Untersuchungen eine Leukopenie mit Leukozytenzahlen unter 3000/ μ l oder eine Lymphopenie mit Lymphozytenzahlen unter 500/ μ l, klinische Symptome oder bildgebende Hinweise, die auf eine opportunistische Infektion hindeuten, festgestellt, ist ein (sofortiges) Aussetzen der Medikation angezeigt. Wenn irgendwelche Zweifel bestehen, sind weitergehende Untersuchungen einschließlich einer MRT-Untersuchung, vorzugsweise mit Kontrastmittel (zum Abgleich mit dem MRT-Befund, der vor Behandlungsbeginn erhoben wurde), Liquortests auf DNA des JC-Virus und wiederholte neurologische Kontrolluntersuchungen in Erwägung zu ziehen.“

Ebenso sind vor Beginn und im Verlauf der Behandlung die Aktivität von SGOT, SGPT, Gamma-GT, AP, die Konzentration von Serumkreatinin, Protein im Urin sowie Harnsediment zur Kontrolle möglicher schädlicher Wirkungen an Leber und Nieren in regelmäßigen Abständen (während der ersten vier Wochen im 14-tägigen Abstand, danach alle vier Wochen) zu bestimmen.

Die Therapie sollte sofort abgebrochen werden und Vorsicht ist geboten, wenn andere pathologische Veränderungen des Blutbildes vorliegen.

In allen Fällen sollte das Blutbild bis zur Normalisierung kontrolliert werden.

Bei jedem Kreatininanstieg über der Norm ist die Therapie abzubrechen.

Alle unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sind dem BfArM zu melden.“

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses in Kraft.

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

Berlin, den 23. Juni 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

Vom 23. Juni 2015

Inhalt

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

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. 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.

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) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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 über 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. 2015¹ 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 sind nicht abgeschlossen und gegebenenfalls daraus resultierende Anpassungen haben noch keinen Eingang in die Fachinformation von Tecfidera® (Wirkstoff: Dimethylfumarat) gefunden. Da davon auszugehen ist, dass eine längerfristige, schwere Lymphopenie unter der Therapie mit Dimethylfumarat einen Risikofaktor für die Entstehung einer PML darstellt, sollen deshalb die besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, die gemäß den Fachinformationen anderer Dimethylfumarat-haltiger Arzneimittel (Fumaderm®) zu berücksichtigen sind, auch bei der Anwendung von Tecfidera® beachtet werden. Diese Vorsichtsmaßnahmen zielen insbesondere auf die Notwendigkeit der Durchführung regelmäßiger Blutbildkontrollen (inkl. Differential-Blutbild) und das Absetzen der Medikation bei Vorliegen niedriger Lymphozyten- oder Leukozytenwerte ab.

Um darüber hinaus das Risiko für die Entstehung einer PML zu minimieren, sollten die Patienten über Risiken, die Anzeichen einer PML und deren Symptome geschult werden und es sollten MRT- und klinisch-neurologische Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden. Entsprechende Untersuchungsmaßnahmen vor Einleitung sowie während der Therapie sollen der Überwachung des Risikoniveaus der Patienten dienen und somit zu einer frühzeitigen Erkennung der PML beitragen und dem Auftreten einer PML vorbeugen.

¹ Risikoinformation des BfArM vom 07.04.2015

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

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 Beschlusssentwurf 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.

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

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (§ 10 Abs. 2, 1. Kapitel Verfahrensordnung G-BA).

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von vier Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z.B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

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 Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Ubiestraße 73	53173 Bonn
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Gemäß § 91 Abs. 5 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 11 Abs. 2 VerfO wird zudem der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekannt gemacht.

Berlin, den 23. Juni 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

1.2 Mündlichen Anhörung Einladung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte
nach § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Beh/uh

Datum:
13. Oktober 2015

Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie jedem, der berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage XII bezüglich der

Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dimethylfumarat

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

**am 27. Oktober 2015
um 11:00 Uhr
im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses
Wegelystraße 8
10623 Berlin**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

An der Anhörung können für jeden mündlich Stellungnahmeberechtigten höchstens jeweils zwei Sachverständige teilnehmen.

Bitte teilen Sie uns bis zum **20. Oktober 2015** per E-Mail (arzneimittel@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen.

Es steht Ihnen frei, auf Ihr mündliches Stellungnahmerecht zu verzichten.

Voraussetzung für die Teilnahme an der mündlichen Anhörung ist die Abgabe einer vollständig ausgefüllten Offenlegungserklärung. Bitte prüfen Sie deshalb, ob Sie alle Fragen beantwortet haben und unterschreiben Sie die Offenlegungserklärung mit Datumsangabe zweimalig im dafür vorgesehen Abschnitt auf Seite 3.

Die Offenlegungserklärung ist im Original zur mündlichen Anhörung vorzulegen.

Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen. Power-Point-Präsentationen sind jedoch leider nicht möglich. Bitte beachten Sie, dass die mündliche Anhörung in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Eine Wegbeschreibung zum Gemeinsamen Bundesausschuss ist als Anlage beigefügt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Biogen GmbH	31.07.2015
AkdÄ	31.07.2015
Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose (KKNMS)	31.07.2015
Jüdisches Krankenhaus Berlin	01.08.2015

2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Biogen GmbH	Fr. Patel
Biogen GmbH	Herr Dr. Kramer
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose (KKNMS)	Herr Prof. Dr. Gold
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose (KKNMS)	Herr Prof. Dr. Haghikia

2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Biogen GmbH, Fr. Patel	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Biogen GmbH, Hr. Dr. Kramer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
DGN, KKNMS, Hr. Prof. Dr. Gold	nicht anwesend					
DGN, KKNMS, Hr. Prof. Dr. Haghikia	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein

3. Auswertung des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens

3.1 Biogen GmbH

1. Einwand

Die Angaben zu der qualitätsgesicherten Anwendung aus dem Stellungnahmeverfahren vom 23. Juni 2015 wird von den regulatorischen Vorgaben abgewichen, weil nun nicht konsistent mit der Fachinformation und dem Rote-Hand-Brief weitere konkrete Therapievorgaben für Ärzte vorgesehen werden. Damit greift der G-BA jedoch den Ergebnissen der derzeit bei der Zulassungsbehörde EMA laufenden Worksharing Variation, die TECFIDERA und FUMADERM betrifft, vor. Nach § 7 Abs. 2 S. 6 AM-NutzenV darf die Bewertung des G-BA den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen. Diese Vorgabe bezieht sich nach dem Wortlaut der Bestimmung auf die gesamte Nutzenbewertung und nicht nur auf die Feststellung des Zusatznutzens und des Ausmaßes des Zusatznutzens. Mit dem Stellungnahmeverfahren vom 23. Juni 2015 geht der G-BA über die bisherigen Feststellungen der Zulassungsbehörde zur Unbedenklichkeit von TECFIDERA hinaus und verletzt somit die Vorgaben des § 7 Abs. 2 Nr. 6 AM-NutzenV.

Bewertung

Mit der in § 35a Abs.1 Satz 3 SGB V enthaltenen Verpflichtung des pharmazeutischen Unternehmers, in dem Dossier auch Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden neuen Wirkstoffes zu machen, korrespondiert eine Befugnis des G-BA, in dem Beschluss nach § 35a Abs.3 SGB V Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des Arzneimittels festzulegen. Bei der Festlegung dieser Anforderungen ist der G-BA nicht in der Weise dabei an die von den Zulassungsbehörden bestimmten Anforderungen in der Fachinformation zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit gebunden, dass er im Rahmen der Ausfüllung seiner Normsetzungskompetenz insoweit allein zum bloßen Nachvollzug der Angaben in der Fachinformation berechtigt wäre. Das hat seinen Grund im Wesentlichen darin, dass die Rechtskreise des Arzneimittelrechts und des Sozialrechts aufgrund ihrer unterschiedlichen gesetzlichen Zweckrichtungen und gesetzlichen Vorgaben zur Bewertung insbesondere der Wirksamkeit bzw. Nutzens von Arzneimitteln getrennt voneinander zu betrachten sind. Dies ist in der sozialgerichtlichen Rechtsprechung des BSG und des LSG Berlin-Brandenburg anerkannt. Vor diesem Hintergrund kann der G-BA in Erfüllung der ihm durch die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V übertragenen Aufgabe, die Anforderungen zur Gewährleistung einer medizinisch und in der Qualität gesicherten Anwendung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen festzulegen, Feststellungen treffen, die ggf. über die Anforderungen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit in der Fachinformation hinausgehen, aber durch die Gewährleistungsfunktion der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V gerechtfertigt sein können.

Der Einwand hat keine Auswirkung auf den vorliegenden Beschluss.

2. Einwand

Blutbild-Kontrollen im 14-tägigen Abstand nach Beginn der Therapie mit TECFIDERA in den ersten drei Behandlungsmonaten sowie die danach monatlichen Blutbild-Kontrollen bei unauffälligen Befunden stellen nicht nur eine ungerechtfertigte Belastung für die Patienten dar, sondern entbehrt auch der medizinischen und wissenschaftlichen Rationale. Eine Blutbild- und Lymphozyten Kontrolle alle drei Monate ist ausreichend, um relevante Veränderungen der ALC-Werte rechtzeitig festzustellen.

Bewertung

3. Einwand

Derzeit gibt es keine Evidenz, die den Schluss zulässt, dass die Dauer der Behandlung mit TECFIDERA ein unabhängiger Risikofaktor für eine PML sein soll. Die erneute Aufklärung nach zwei Jahren ist medizinisch nicht rational und daher nicht angemessen.

Bewertung

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 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, mögliche Risikofaktoren, unterschiedliche Anzeichen für eine PML sowie der wachsenden Erfahrung in der Therapie mit Dimethylfumarat, wird es für erforderlich gehalten diese Aufklärung in regelmäßigen Abständen alle zwei Jahre während des Therapieverlaufes zu wiederholen.

Dem Einwand wird nicht gefolgt.

4. Einwand

Empfehlung eines Überwachungsregimes, welches nicht auf der Grundlage der Ergebnisse der klinischen Entwicklung des Arzneimittels TECFIDERA basiert, wie die Bestimmung vor Beginn und im Verlauf der Behandlung die Aktivität von SGOT, SGPT, Gamma-GT, AP, die Konzentration von Serumkreatinin, Protein im Urin sowie Harnsediment zur Kontrolle möglicher schädlicher Wirkungen an Leber und Nieren in regelmäßigen Abständen (während der ersten vier Wochen im 14-tägigen Abstand, danach alle vier Wochen), ist nicht angemessen.

Bewertung

Dem Einwand wird gefolgt und von einer Überwachung der oben genannten Blutbild- und Urinwerte wird abgesehen.

3.2 Bundesärztekammer

1. Einwand

Die Bundesärztekammer empfiehlt hinsichtlich der Häufigkeit der Aktualisierungen von MRT-Aufnahmen, die Entscheidung über den geeigneten Zeitpunkt einer solchen Aktualisierung dem behandelnden Arzt – in Beurteilung des individuellen Krankheitsverlaufs des Patienten – zu überlassen, da die Begrifflichkeiten „regelmäßig“ und „routinemäßig“ wenig konkretisierend sind als auch mangels Evidenz die Vorgabe eines „jährlichen“ Zeitraums kaum ableitbar ist.

Bewertung

Dem Einwand wird gefolgt und in der Beschlussfassung wird die Empfehlung für eine regelmäßige Aktualisierung der MRT- Aufnahmen nach Maßgabe des Arztes aufgenommen.

3.3 Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS)

1. Einwand

Eine 1:1 Übertragung der Sicherheitsvorschriften/ Differentialblutbild-Kontrollen von Fumaderm auf Tecfidera, konkret Differentialblutbild und Urinuntersuchungen in 14tägigen Abständen, ist aus wissenschaftlichen Gründen für MS-Patienten unter Therapie mit Tecfidera nicht angezeigt.

Bewertung

Dem Einwand wird gefolgt.

3.4 Professor Dr. Judith Haas; Jüdisches Krankenhaus Berlin

1. Einwand

Eine 14tägige Kontrolle der Lymphozytenzahlen nach Beginn der Therapie in den ersten 3 Monaten ist nicht sinnvoll, da die Lymphozytenzahlen in der Regel erst später abfallen und nicht zu erwarten ist, dass selbst bei abfallenden Lymphozytenzahlen innerhalb von 4 Wochen nach Beginn der Behandlung ein Risiko besteht in diesem Zeitraum eine PML zu entwickeln.

Monatliche Laborkontrollen über das erste Jahr hinaus sind nicht generell erforderlich, sondern bei den Patienten angezeigt, deren Werte an der unteren Grenze schwanken.

Bewertung

Dem Einwand wird gefolgt und von einer 14tägigen Kontrolle der Lymphozytenzahlen nach Beginn der Therapie in den ersten 3 Monaten wird abgesehen.

2. Einwand

Eine erneute Aufklärung der Patienten über die Risiken der Behandlung nach 2 Jahren ist nicht sinnvoll, da das Risiko einer PML unter Tecfidera bisher in keinerlei Beziehung zur Dauer der Behandlung steht.

Bewertung

Siehe 3. Einwand biogen GmbH

3. Einwand

Die Überwachungsintervalle hinsichtlich der Aktivität von SGOT, SGPT, Gamma-GT, AP, die Konzentration von Serumkreatinin, Protein im Urin sowie Harnsediment zur Kontrolle möglicher schädlicher Wirkungen an Leber und Nieren sollten daher denen des Blutbildes entsprechen und nicht in regelmäßigen Abständen (während der ersten vier Wochen im 14-tägigen Abstand, danach alle vier Wochen) erfolgen.

Bewertung

Dem Einwand wird gefolgt.

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 Abs. 9 S. 1 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

**hier: Änderung der Anlagen XII der
Arzneimittel-Richtlinie Dimethylfumarat**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. Oktober 2015
von 12.08 Uhr bis 12.47 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Biogen GmbH**:

Frau Patel

Herr Dr. Kramer

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose (KKNMS):

Herr Prof. Dr. Gold (nicht anwesend)

Herr Prof. Dr. Haghikia

Beginn der Anhörung: 12.08 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, Entschuldigung zunächst einmal, dass Sie über eine Stunde warten mussten. Wir haben vorhin noch Cholesterinsenkung betrieben; das ist manchmal ein langwieriger Prozess, zumal er mit diätetischen Komponenten verbunden war. Nichtsdestotrotz: Herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung, Wirkstoff Dimethylfumarat, Indikation zur Behandlung der multiplen Sklerose. Die Vorgeschichte ist klar. Wir haben am 23. Juni ein schriftliches Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlagen zur qualitätsgesicherten Anwendung im Beschluss über die Bewertung des Nutzens von Dimethylfumarat eingeleitet. Wir haben seinerzeit entsprechend der Risikoinformation des BfArM vom 7. April 2015 und vor dem Hintergrund von Berichten über das Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen hier Veränderungen vorgenommen. Es wurde parallel dazu auf Ebene der Zulassungsbehörden in einem Worksharing-Variation-Verfahren ein Verfahren zur Anpassung der Produktinformationen auf europäischer Ebene eingeleitet. Hier hat es in der vergangenen Woche eine Entscheidung gegeben. Die EMA hat in der letzten Woche über Änderungen der Fachinformationen von Tecfidera und auch von anderen Dimethylfumaraten entschieden. Es gibt hierzu eine entsprechende Verlautbarung der EMA. Wir werden uns – Sie hatten im Vorfeld auch Kontakt mit dem BfArM – auch in engem Kontakt mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte sehr genau über die Genese und den ganz konkreten und exakten Inhalt dieser Entscheidung unterrichten lassen. Wir führen heute die Anhörung zu der von uns zur Stellungnahme gegebenen Änderung der Hinweise für die qualitätsgesicherte Anwendung durch.

Wir haben Stellungnahmen im Verfahren erhalten von der Bundesärztekammer, von Professor Dr. Haas vom Jüdischen Krankenhaus, von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und Kompetenznetz Multiple Sklerose sowie von Biogen.

Heute sind hier anwesend zur Stellungnahme von der Firma Biogen Frau Patel und Herr Dr. Kramer. Herr Professor Dr. Gold ist nicht erschienen. Für die Deutsche Gesellschaft für Neurologie ist Herr Professor Dr. Haghikia anwesend.

Meine herzliche Bitte – wir führen Wortprotokoll –: Benutzen Sie bitte das Mikrofon, nennen Sie das entsendende Unternehmen oder die entsendende Fachgesellschaft, wenn Sie das Wort ergreifen.

Ich würde den Vorschlag machen, der Firma Biogen die Gelegenheit zu einer einleitenden Stellungnahme zu geben. Dann würden wir in eine Frage-Antwort-Runde eintreten. Frau Patel, bitte.

Frau Patel (Biogen): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst vielen Dank dafür, dass wir im Stellungnahmeverfahren Stellung nehmen dürfen. Sie haben die wesentlichen Punkte schon angesprochen, Herr Professor Hecken. Aus unserer Sicht ist ganz entscheidend, dass die Behördenvorgaben, die jetzt gemacht worden sind, voll umfänglich umgesetzt werden.

Ich würde ganz gerne kurz meinen Kollegen vorstellen. Herr Dr. Kramer ist zuständig für DMF in unserer medizinischen Abteilung. Er ist Arzt. Ich selber verantworte den Bereich Market Access bei Biogen.

Das Worksharing-Verfahren hat einige Zeit gedauert, aber es wurden ausführliche Diskussionen unter den Wissenschaftlern zu allen umfänglichen Daten geführt, die es zu DMF gibt. Es waren Neurologen, Virologen, Immunologen an den wissenschaftlichen Auswertungen beteiligt. Das Ergebnis, das wir jetzt haben, basiert auf Daten und Fakten. Deswegen sind wir auch der Meinung, dass diese so, wie sie jetzt gekommen sind, umgesetzt werden sollten. Gerade in Bezug auf die Anwendersicherheit wäre es uns sehr wichtig, dass keine conflicting Empfehlungen ausgesprochen werden, sondern dass die EMA-Empfehlungen, die in die Fachinformation umgesetzt werden, einheitlich sind. Übrigens wird es auch einen Rote-Hand-Brief dazu geben – wir werden ihn in den nächsten Wochen an die Fachkreise verschicken –, sodass das in der Arzneimittel-Richtlinie des G-BA umgesetzt werden kann. Das wäre uns sehr wichtig. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Patel. – Frau Dr. Müller, erste Frage, bitte.

Frau Dr. Chr. Müller: Wenn Sie insoweit mit der Einführung fertig sind, hätte ich eine Frage an Herrn Professor Haghikia. Sie sind von der DGN. Habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Dr. Haghikia (DGN, KKNMS): Ich vertrete die KKNMS. Wir machen die Empfehlungen, die letztendlich in die Therapieleitlinie der DGN einfließen.

Frau Dr. Chr. Müller: Also in Kooperation, wie Sie auch die Stellungnahme abgegeben haben. – Ein Punkt, wo wir genauere Sicherheit brauchen oder wo es sehr unterschiedliche Standpunkte gibt, ist die Frage, in welcher Frequenz eine Blutbildkontrolle notwendig ist und ob es eine Abstufung nach Dauer der Therapie gibt. Da haben wir sehr unterschiedliche Ansichten. Ich habe deshalb an Sie eine Frage. Die EMA hat in der Update-Empfehlung ausdrücklich gesagt, dass man erst dann von einem erhöhten PML-Risiko ausgeht – wenn nicht vorher eine immunsuppressive Erkrankung da war –, wenn eine Lymphopenie über sechs Monate andauert, und empfiehlt Kontrollen alle drei Monate. Sie wie auch andere Kliniker haben eine etwas häufigere Kontrollfrequenz empfohlen. Beispielsweise war Ihre Empfehlung alle sechs bis acht Wochen. Wie ist Ihre klinische Erfahrung? Wir haben noch nicht viele PML-Fälle. Gibt es im Zusammenhang mit der Dauer der Lymphopenie mit dem Risiko, dass sich eine PML entwickelt, auch Fälle, wo das früher als nach sechs Monaten auftrat, sodass die Frequenz alle drei Monate unter Umständen nicht ausreichend sein könnte?

Herr Prof. Dr. Haghikia (DGN, KKNMS): Wir waren von Anfang an konservativer als die Fachinformation, was die Empfehlung der EMA angeht. Der Hintergrund ist, wir haben in Bochum inzwischen eine jahrzehntelange Erfahrung. Sie wissen vielleicht, dass die Geschichte der Fumarsäure in der MS praktisch in Bochum entstanden ist, und zwar aus der Therapie der Schuppenflechte, der dermatologischen Anwendung. Wir haben unsere Erfahrung bereits 10, 15 Jahre vor der Dimethylfumarsäure Tecfidera mit Fumaderm gemacht. Wir haben viel von den Dermatologen gelernt, und das haben wir in die Empfehlung der KKNMS einfließen lassen. Die Dermatologen haben das Privileg, dass sie auf die Haut schauen und klinisch entscheiden können: Ist das eine Remission, ist das ein Schub? Sie können das entsprechend anpassen bzw. die Therapie anfangen und wieder beenden. Die haben das schon sehr früh von der Lymphozytenzahl abhängig gemacht, auch die Dosierung, aber auch die Frequenzen der Pausen, auch die Dauer der Pausen. Das haben wir vor den klinischen Studien bei MS-Patienten genau so durchgeführt – mit Fumaderm bei MS – und wa-

ren dementsprechend ein bisschen vorsichtiger und wollten den klinischen Einsatz nach den Phase-III-Studien erst einmal sammeln und schauen, ob sich das bei Tecfidera, der reinen Dimethylfumarsäure, anders verhält. Deswegen ist eingeflossen, etwas konservativer, etwas vorsichtiger zu sein. Wir vertreten das nach wie vor auch in der jährlich aktualisierten Therapieempfehlung. Die jüngste stammt vom Juli 2015, nachdem schon zwei Fälle aufgetreten waren. Das ist ein fortlaufender Prozess, das wird im Vorstand immer wieder diskutiert und gegebenenfalls angepasst. Mit dem etwas konservativeren Regime hätten wir diese drei Fälle verhindern können. Das muss man ganz klar sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage?

Frau Dr. Chr. Müller: Nein, vielen Dank, das war sehr deutlich. Danke schön.

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

Herr Dr. Hälbig: Ich erinnere daran, dass wir vor mehr als einem Jahr schon einmal in der gleichen Runde hier zusammensaßen und das Problem adressiert haben. Damals war man der Auffassung, dass Fumaderm und Dimethylfumarat bzw. Fumaderm und Tecfidera unterschiedliche Substanzen sind und mit unterschiedlichen Risikoprofilen ausgestattet sind. Das war zumindest die Position einiger der Vertreter hier. Mittlerweile haben wir publizierte Fälle von PML auch unter Tecfidera, und wir haben publizierte Fälle von PML unter anderen Fumaraten. Das ist uns allen bekannt. Worauf ich hinweisen möchte, ist, dass unter Fumaraten aufgetretenen Fällen auch solche waren, bei denen keine schwerwiegenden Lymphopenien festgestellt wurden, das heißt, es gab welche, die keine Lymphopenien hatten, bzw. andere, die lediglich Lymphopenien Grad 2 hatten. Die Frage wird zu diskutieren sein, ob die Gesamtlymphozyten tatsächlich der geeignete Parameter, der geeignete Marker für das Therapiemonitoring sind. Wir haben mittlerweile konvergierende Evidenzen dafür, dass unter fumarsäurehaltigen Arzneimitteln spezifische Lymphozytenteilpopulationen, und zwar im Zusammenhang mit der zellulären Immunität CD8 – die nehme ich als erste, dann aber auch CD4-Zellen –, depletiert werden, und das bei normalen Lymphozytengesamtwerten.

Zweitens gibt es mittlerweile deutlich mehr Evidenzen dafür, dass CD8- und CD4-T-zelluläre Immunität für die Pathogenese und Pathophysiologie der PML eine bedeutende Rolle spielt und insbesondere für das klinische Outcome der Patienten.

Wenn wir jetzt die Gesamtlymphozyten monitoren, erfassen wir damit natürlich keinesfalls die spezifischen möglichen Änderungen von T-Zell-Subpopulationen. Die Frage, die sich daraus ergibt – das ist bisher nicht adressiert worden –: Sind die Gesamtlymphozyten überhaupt der geeignete Parameter? Ist es sinnvoll – das ist auch eine Frage an die DGN bzw. das KKNMS –, sollte nicht viel eher eine T-Zell-Differenzierung insbesondere zu Beginn der Therapie und möglicherweise in bestimmten Abständen im Verlauf der Behandlung durchgeführt werden? Es ist die Frage, inwieweit wir die Daten wirklich verwenden können. Ist es nicht sogar relevant, eine jeweils spezifische T-Zell-Bestimmung vorzunehmen? Wir sollten, bevor wir über Monatsintervalle oder monatliche Frequenzen sprechen, die Abstände, die jetzt im Raum sind, sechs bis acht Wochen, drei Monate für die Gesamtlymphozyten, diesen Punkt adressieren. Wir wären sehr daran interessiert, zu erfahren, was die Position einerseits der DGN ist und andererseits, wie sich Biogen dazu stellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte beginnen? – Frau Patel, bitte.

Frau Patel (Biogen): Grundlegend möchte ich nochmals sagen, dass Tecfidera und Fumaderm zwei unterschiedliche Produkte sind. Sie wirken unterschiedlich auf die Kinetik der Lymphozyten. Die werden unterschiedlich quasi reduziert. Die Blutbildkontrollen sind der Parameter, mit dem wir im Moment am sichersten das Risiko der PML darstellen können; denn genau diese Daten sind ausgewertet worden. Die Lymphozytensubgruppen werden durch die Firma untersucht. Wir haben mehrere Studien dazu laufen, aber noch keine Ergebnisse vorliegen. Aber das wird erforscht. Gerne übergebe ich kurz an Herrn Kramer, dass er dazu noch etwas Wissenschaftliches sagen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Herr Kramer.

Herr Dr. Kramer (Biogen): Grundsätzlich ist die Psoriasis eine ganz andere Grunderkrankung als die MS und damit auch eine andere vorliegende Immunsuppression in der Pathologie, die zugrunde liegt. Zweitens haben wir eine unterschiedliche Dosierung in der Anwendung von Fumaderm im Vergleich zu Tecfidera. Drittens. Wie Frau Patel schon sagte, scheint Fumaderm die Lymphozyten stärker zu supprimieren, als Tecfidera das tut. Die Zusammensetzung von Fumaderm aus vier Komponenten ist eine andere als Tecfidera aus einer aktiven Substanz. Auch die Pharmakodynamik und -kinetik ist eine andere. Die Proteinbindung, die vorliegt, ist eine andere.

Das Signal, das unter den drei bestätigten PML-Fällen unter Tecfidera aufgetreten ist, war eine ausgeprägte anhaltende Lymphopenie als bisher einziger identifizierter Risikofaktor.

Zu den mechanistischen Studien, die Sie angesprochen hatten: Denen geht Biogen nach – das ist etwas, was schon begonnen worden ist –, insbesondere der Fragestellung: Welche Lymphozytensubpopulationen sind durch die Tecfidera-Therapie beeinträchtigt? Zweitens. Was passiert hinsichtlich der Kinetik und der Mechanik mit den Lymphozyten? Drittens. Was ist mit der Funktionalität der Lymphozyten unter der Tecfidera-Therapie? Da werden wir erste Antworten 2016 geben können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Haghikia.

Herr Prof. Dr. Haghikia (DGN, KKNMS): Zu der ersten Frage. Wir können es aus der klinischen Routine, aus der langjährigen Erfahrung mit den beiden Substanzen bestätigen. Fumaderm und Tecfidera bzw. reine Dimethylfumarsäuren machen teilweise unterschiedliche Dinge, auch was das Zeitfenster der Lymphopenie angeht und auch was die Dauer der Lymphopenie angeht. – Das ist zu Ihrer ersten Frage.

Zur zweiten Frage. Sie wissen, dass es letztendlich prädisponierende Grunderkrankungen sind, die das Risiko für eine PML erhöhen. Eine Kausalität für die JCV-vermittelte Infektion Enzephalitis ist bis heute nicht erwiesen, muss man sagen. Was die CD4-Zahlen oder -Subpopulationen angeht: Das ist sehr gut erforscht. Es gibt dazu sehr gute epidemiologische Daten aus dem Bereich der HIV, wo die CD4-Zahlen klar reduziert sind. Aus dem Bereich der MS gibt es die meines Wissens nicht. Vielleicht wird uns Biogen nächstes Jahr eines Besseren belehren.

Was die JCV-spezifischen T-Zellen angeht: Ich gebe Ihnen recht, das wird ein T-Zell-vermittelter Prozess sein. Das wissen wir schon aus dem Grund, weil die T-Zell-Konzentration ansteigt, wenn das Risiko für die PML da ist, das heißt, die humorale, die anti-körpervermittelte Immunität reicht dann nicht aus. Was die Epitopspezifität der T-Zellen an-

geht, die Sie in diesem Fall untersuchen würden, wüsste man gar nicht, was man untersuchen sollte. Es gibt unterschiedlichste Epitope, es gibt unterschiedlichste Viren, Virusgenome, wo man bis heute nicht weiß, welches Genom letztendlich die PML macht. Das heißt, wonach suchen Sie eigentlich, nach welchem T-Zell-Rezeptor? Das heißt, ich halte das zum heutigen Zeitpunkt für nicht praktikabel. – Beantwortet das Ihre Frage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hälbig, Nachfrage.

Herr Dr. Hälbig: Vielen Dank für die Ausführungen. Ich habe eine kurze Nachfrage, und zwar mit Blick auf das Fenster oder den blinden Spot, den wir möglicherweise dadurch haben, dass wir unter fumarsäurehaltigen Arzneimitteln Fälle von PML bekommen, ohne dass wir adäquat, wie erwartet, wie vorhergesagt, eine Depletion der Gesamtlymphozyten haben. Wie sollte das Ihrer Meinung nach im Safety Monitoring unter der Behandlung adressiert werden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Kramer, bitte.

Herr Dr. Kramer (Biogen): Danke schön. – Dazu muss man sagen, dass unter Tecfidera drei bestätigte PML-Fälle aufgetreten sind. Denen liegt alle das gleiche Muster zugrunde, nämlich eine anhaltende ausgeprägte Lymphopenie. Das ist auch das, was sich jetzt in den Monitoring-Hinweisen zeigt, die von der EMA und auch von den entsprechenden Expertengremien aufgefasst worden sind, die dort hinzugezogen worden sind.

Was PML-Fälle unter anderen Präparaten angeht, so gibt es unter Fumaderm insgesamt neun bestätigte PML-Fälle. Davon sind sechs confounded, können also nicht ausschließlich Fumaderm zugeordnet werden; denn da sind unter anderem maligne Grunderkrankungen aufgetreten, Sarkoidose und immunsuppressive Vortherapien. Das heißt, da gibt es drei unconfounded bestätigte Fälle.

Was Psorinovo angeht, können wir als Firma Biogen nichts dazu sagen. Aber den Fällen unter Fumaderm liegt das gleiche Muster zugrunde; es ging eine ausgeprägte langanhaltende Lymphopenie voraus.

Herr Dr. Hälbig: Das überrascht mich ein bisschen angesichts der publizierten Fälle. Das kann man vielleicht in der Literatur rekapitulieren. – Ich habe noch eine Nachfrage, und zwar mit Blick auf das Nicht-Labor-Monitoring von Patienten, die mit Tecfidera behandelt sind: Wie häufig werden die klinisch neurologisch gesehen? Das heißt, wie häufig wird ein Neurostatus bei den Patienten erhoben, die mit Tecfidera behandelt werden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor, bitte.

Herr Prof. Dr. Haghikia (DGN, KKNMS): Wir von der KKNMS empfehlen im ersten Jahr alle drei Monate eine klinisch-neurologische Untersuchung, um auch die MS-Schubaktivität beurteilen zu können, in diesem Rahmen auch die Beurteilung hinsichtlich MS-atypischer Läsionen im MRT oder auch klinischer Zeichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Hälbig.

Herr Dr. Hälbig: Und nach dem ersten Jahr?

Herr Prof. Dr. Haghikia (DGN, KKNMS): Alle sechs Monate.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Erneute Nachfrage, Herr Hälbig.

Herr Dr. Hälbig: Zu einem anderen Punkt. Wie häufig werden bei diesen Patienten MRT-Untersuchungen durchgeführt? Das wird variieren. Aber was ist die Spannbreite, und wie ist die Häufigkeitsverteilung?

Herr Prof. Dr. Haghikia (DGN, KKNMS): In der Regel sagen wir, wenn es klinisch keinen Anhalt gibt, weder für einen Schub noch für eine MS-atypische klinische Symptomatik, was für eine PML sprechen würde, in den ersten zwei Jahren einmal im Jahr und dann abhängig von der klinischen Situation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Fasshauer, bitte.

Frau Dr. Fasshauer: Ich wollte eigentlich etwas anderes sagen, aber nun möchte ich einen Widerspruch zu einem Passus in Ihrer Stellungnahme anmelden. Sie reden von 146.000 Patientenjahren. Sie haben gerade von großer Erfahrung und nur drei PML-Fällen bei einer Gesamtzahl von 155.000 behandelten Patienten gesprochen. Das sagt gar nichts über das Langzeitrisiko aus. Von diesen Patienten müssen einige unter einem Jahr behandelt sein und sicher nur wenige in den Studien bis zu fünf Jahren behandelt worden sein. Von Langzeiterfahrungen kann man da meines Erachtens nicht sprechen.

Das Nächste. Fumaderm ist sicher völlig anders als Tecfidera. Aber was wir unter dem Strich sehen, ist die immunsuppressive Wirkung der Präparate. Ich möchte hier wirklich darauf hinweisen, dass kürzlich drei Fälle untypischer PML unter Fumarpräparaten bei Psoriasis publiziert worden sind, die auch eine mäßiggradige Lymphopenie entwickelt haben. Ich denke, das ist eine große Arbeit, die Sie alle sicher kennen werden. Hier war stichhaltig begründet worden, warum eine Bestimmung der T-Lymphozyten als CD4 und CD8 gefordert wird; denn da waren Auffälligkeiten vorhanden. Übrigens haben KKNMS und DGN in ihrem Leitlinien beschrieben, dass zum Beispiel bei Umstellung von Natalizumab zu immunsuppressiver Therapie ein kompletter Immunstatus da sein muss, sprich: Differenzialblutbild mit CD4- und CD8-T-Lymphozyten und B-Zellen-Nachweis. Ich denke, man sollte an diesen erfahrenen Dingen anknüpfen und das Risiko für Betroffene minimieren. Ich zähle keine PML-Fälle. Mich macht jeder einzelne PML-Fall traurig und betroffen. Aus Patientensicht, denke ich, kann man hier nicht differenzieren: Das eine ist ein Gemisch von Fumarsäureestern, und das andere ist ein Monopräparat. Die Wirkung unter dem Strich, das, was für uns offensichtlich ist, was wir sehen können, ist gleich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte darauf replizieren? – Frau Patel zunächst.

Frau Patel (Biogen): Die Patientensicherheit ist auch für uns oberstes Ziel, genauso wie für Sie. Deswegen machen wir ganz viele Forschungsaktivitäten gerade zur Sicherheit. Wir haben ein sehr enges Sicherheitsmonitoring innerhalb der Firma, wo jeder Nebenwirkung genauestens nachgegangen wird und sie den Behörden gemeldet wird.

Zu den Psorinovo-Fällen: Das sind die untypischen Fälle gewesen. Da gibt es große Lücken, wie die Lymphozyten erhoben worden sind. Da können wir gar nicht abschließend sagen, wie die Lymphozyten tatsächlich erhoben worden sind. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Kramer, bitte.

Herr Dr. Kramer (Biogen): Danke. – Wir können – zurück zu den allerersten Aussagen von Ihnen – mittlerweile auf 170.000 Patienten zurückblicken, die weltweit mit Tecfidera behandelt worden sind. In der Langzeitsicherheitsstudie ENDORSE sind mittlerweile über zweieinhalbtausend Patienten eingeschlossen. Das entspricht 8.293 Patientenjahren. Wir haben eine Therapiedauer von acht Jahren und einen durchschnittlichen Behandlungszeitraum von 3,6 Jahren pro Patient. Das heißt, das ist eine robuste Lage, auf der man sehr gut gerade die Lymphozyteneffekte, sei es im Mittel, aber auch bei einzelnen Subpopulationen untersuchen kann.

Zum zweiten Punkt. Wie Frau Patel sagte, die Psorinovo-Fälle basieren nicht auf einer deutschen Zulassung von Biogen. Dort sind sehr große Datenlücken drin, wo nicht gesagt werden kann, wie die Lymphozyten dort tatsächlich verlaufen sind. Da ist sehr viel Spekulation in den veröffentlichten Fällen mit drin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend, Herr Professor Haghikia.

Herr Prof. Dr. Haghikia (DGN, KKNMS): Zu Ihrer Frage, wie viel Erfahrung wir gesammelt haben. Die Patienten, die wir überschauen, zum Beispiel in Bochum: Da haben wir Patienten, die teilweise seit über 20 Jahren zunächst mit Fumaderm, dann mit BG 12, dem Studienpräparat, behandelt worden sind und inzwischen auf Tecfidera eingestellt sind. Sie haben natürlich absolut recht: In manchen Patienten ist die Wirksamkeit als immunsuppressiv zu bezeichnen, auch wenn es nicht allgemein als Immunsuppressivum bezeichnet wird. Was die Umstellung von Natalizumab und anderen Präparaten auf Tecfidera und andersherum angeht, sind wir von der KKNMS deutlich konservativer und mehr auf Sicherheit bedacht als die EMA- oder die FDA-Empfehlung. Wir sagen: Weil Natalizumab selbst ein relativ großes Risiko darstellt, sollte ein gutes Work-up vorliegen, was die Lymphozytensubpopulation angeht, bevor man, egal ob auf Tecfidera oder auf andere Immunmodulatoren, umstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Haben Sie eine Nachfrage, Frau Fasshauer? – Bitte schön, Frau Fasshauer.

Frau Dr. Fasshauer: Wir haben mit Natalizumab sehr leidvolle Erfahrungen auch betreffend PML machen müssen. Wir haben eben auch unter Präparaten wie Gilenya gesehen, dass der JC-Virus nicht der einzige Kamerad ist, der uns Probleme bereitet. Ich denke zum Beispiel an Varizella Zoster. Ich meine, da ist es zum Auftreten von Enzephalitiden gekommen. Es gab eine Sicherheitsempfehlung, bei jedem Patienten vorher, bevor man eine solche massive immunsuppressive Therapie angeht, bestimmte Voruntersuchungen zu machen. Ich weiß, dass etwa 50 Prozent von uns JC-Virus-positiv sind. Das bringt uns auch nicht unbedingt weiter. Aber vielleicht sollte man bei Varizella Zoster und bei Negativität im Antikörperstatus, also seronegativ, Varizella-Zoster-Virus letzten Endes nicht nachzuweisen, die Empfehlung geben, vor Beginn der Therapie mit einer Impfung die Gefahr eines Ausbruchs der Erkrankung zu minimieren. Man sollte aus Patientensicht auch an diese Dinge denken und in den Leitlinien bei immunsuppressiven Medikamenten, die immer stärker auf den Markt drängen, an diese Komplikationen und an Voruntersuchungsnotwendigkeiten, diese Präparate betreffend, denken. Dazu würde ich Biogen ermutigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Fasshauer. Das war ein Statement, das Sie zur Kenntnis nehmen. – Herr Hälbig, bitte.

Herr Dr. Hälbig: Eine Frage zu Switch-Daten. Haben Sie Daten erhoben zum Switch, und zwar von Tecfidera und zu Tecfidera, insbesondere mit Blick auf Switch von und zu anderen, insbesondere eskalierenden Arzneimitteln, die im Zusammenhang mit der Behandlung der MS eingesetzt werden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Kramer, bitte.

Herr Dr. Kramer (Biogen): Danke. – Grundsätzlich ist beim Switch zu beachten, dass die Wash-out-Zeit der Vortherapie beachtet wird, dass die Halbwertszeit der Vortherapie beachtet wird und der spezifische Wirkmechanismus der Vortherapie beachtet wird. Das ist für jedes Präparat unterschiedlich. Somit kann hier keine pauschale Aussage getätigt werden. Das ist alles jetzt in die EMA-Empfehlung aufgenommen. Das wird in der Fachinformation sicherlich so umgesetzt werden.

Was einen Switch von Tecfidera auf andere Präparate angeht, so kann man sagen, dass die Halbwertszeit von Tecfidera weniger als 24 Stunden beträgt. Das heißt, die Elimination aus dem Körper geht im Vergleich zu vielen anderen Präparaten sehr schnell vonstatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Hälbig.

Herr Dr. Hälbig: Gibt es klinische Daten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kramer.

Herr Dr. Kramer (Biogen): Es sind natürlich die Zulassungsdaten, die wir hier haben. Daraus abgeleitet kennt man die Pharmakodynamik, kennt man die -kinetik sehr gut. Daraus kann man die Eliminationsdaten ableiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Hälbig.

Herr Dr. Hälbig: Dem entnehme ich, dass es keine Registerdaten oder Ähnliches zu Switch-Patienten in die beiden Richtungen gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Patel.

Frau Patel (Biogen): Es ist im Moment nicht in unserem Fokus, Switch-Daten zu generieren, weil wir keine Studie haben, die das untersucht. Das könnte ein guter Fokus für ein Register sein. Es gibt in der MS ein Register, das DMSG-Register. Da können wir sicherlich auf Daten hoffen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Haghikia.

Herr Prof. Dr. Haghikia (DGN, KKNMS): Auch die KKNMS hat eine prospektiv angelegte Studie, wo solche Daten erhoben werden. Aber Sie haben recht, es gibt keine Evidenz im Moment. Die Empfehlungen, die wir hineingeschrieben haben, beruhen auf mechanistischen Annahmen und Erfahrungswerten. Aber es gibt keine klinischen Daten. Da haben Sie recht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Hälbig.

Herr Dr. Hälbig: Vielen Dank für diese Auskunft. – Eine andere Frage bezüglich eines anderen Themas: Gab es Fälle von akutem Nierenversagen unter Tecfidera?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kramer, bitte.

Herr Dr. Kramer (Biogen): Dort gibt es keine beschriebenen Fälle von akutem Nierenversagen oder überhaupt Nierenfunktionseinschränkungen unter Tecfidera. Die Daten, die in den Zulassungsstudien erhoben wurden, sind in der Fachinformation abgebildet. Es läuft natürlich unsere Routinepharmakovigilanz weiter. Da gibt es keinerlei Signal, dass da irgendetwas vorhanden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Bitte schön, Frau Mai.

Frau Dr. Mai: Nun sind drei PML-Fälle unter Tecfidera bekannt, der erste leider mit tödlichem Ausgang. Können Sie uns zu den anderen beiden Fällen etwas zum Outcome darlegen, bitte?

Herr Dr. Kramer (Biogen): Wir können nur beschränkt Auskunft geben, weil wir das Patientenrecht wahren müssen. Die anderen beiden Fälle sind nicht fatal und letal ausgegangen, sondern die Patienten sind klinisch stabil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, bitte.

Frau Dr. Mai: Können Sie mir eine Auskunft geben, was für Sie „klinisch stabil“ bedeutet, auf welchem Niveau diese Stabilität ist?

Herr Dr. Kramer (Biogen): Dazu können wir aufgrund der Wahrung der Daten des Patienten keine weiteren Auskünfte geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Was ist klinisch stabil? Diese Frage nehmen wir mit in das Leben. Wenn ich dauerhaft im Koma liege, bin ich auch klinisch stabil. – Weitere Fragen, bitte? – Bitte schön, noch einmal Frau Fasshauer.

Frau Dr. Fasshauer: Ich wollte nur darauf hinweisen, dass in der jetzigen Fachinformation unter Punkt 4.4 steht, dass nicht ausreichend untersucht wurde bei Patienten, die immunsuppressiv vorbehandelt wurden, auch nicht untersucht wurde bei Patienten mit niedriger Lymphozytenzahl. Es steht nur da: Vorsicht geboten. Ich denke, das reicht nicht aus. Ich blicke selbst auf ein jahrzehntelanges MS-Leben zurück, und ich weiß, dass wir in den 80er-Jahren angefangen haben, mit Imurek immunsuppressiv zu behandeln. Ich denke, es war viele Jahre mit diesen Immunmodulatoren ein anderer Therapieansatz. Aber bei den neuen Präparaten – ich will jetzt keine Namen nennen – ist es so, dass die Immunsuppression überwiegt. Ich glaube, wir müssen uns wirklich Gedanken darüber machen – das erwarte ich auch in der Fachinformation –, dass man diese Dinge klarer berücksichtigt: Was bedeutet „immunsuppressiv vorbehandelt“? Welche Präparate hatte dieser Mensch? Wir können sicher viele Komplikationen vermeiden, wenn klar formuliert wird, wo Vorsicht geboten ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Fasshauer. – Weitere Anmerkungen, Ergänzungen? – Keine. – Dann können wir die Fragerunde beenden. Sie haben die Gelegenheit, Ihr Eingangsstatement zu wiederholen und dem Wunsch Ausdruck zu verleihen – so

hatte ich Ihr Eingangsstatement verstanden –, dass wir die von der EMA skizzierten Anforderungen eins zu eins übernehmen möchten. Ob wir das tun, werden wir im Rahmen der Auswertung dieses Anhörungsverfahrens reflektieren. – Bitte schön, Frau Patel.

Frau Patel (Biogen): Vielen Dank, Herr Professor Hecken, vielen Dank, meine Damen und Herren, für die Anhörung hier. Wir möchten gerne nochmals darauf hinweisen, dass die Diskussionen bei der EMA nicht leichtfertig vonstattengegangen sind, dass sie sehr intensiv waren. Es ist europaweit sehr ausführlich mit Experten diskutiert worden. Alle Entscheidungen, die jetzt getroffen worden sind, und die Maßnahmen, die jetzt vorgeschlagen worden sind, sind daten- und faktenbasiert. Wir müssen das, was jetzt beschlossen worden ist, wirklich umgesetzt bekommen. Um dies umgesetzt zu bekommen, ist es sehr hilfreich, wenn konsistente Empfehlungen herausgehen. Dafür plädieren wir. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. Danke auch für Ihr Verständnis, dass Sie eine Stunde vor der Tür gewartet haben. Aber die Sonne hat geschienen, dann ist es doppelt erträglich, wenn man in unserem Foyer sitzen darf. – Wir werden das jetzt abzuwägen haben und dann über den weiteren Verfahrensgang entscheiden. Danke, dass Sie da waren. Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 12.47 Uhr