

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Einstellung eines Verfahrens zur Nutzenbewertung nach
§ 35a SGB V zu Diroximelfumarat (schubförmig remittierende
Multiple Sklerose)

Vom 6. Juli 2023

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Bisheriger Verfahrensablauf	2
2.2	Einstellung des Verfahrens der Nutzenbewertung	5
3.	Bürokratiekostenermittlung	6
4.	Verfahrensablauf.....	6

1. Rechtsgrundlage

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

Gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV sind Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen Arzneimittel, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff gilt solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

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

2.1 Bisheriger Verfahrensablauf

Am 12. Januar 2021 hat der Unterausschuss Arzneimittel darüber beraten, dass der Wirkstoff Diroximelfumarat dem Geltungsbereich der frühen Nutzenbewertung unterliegt.

Der Wirkstoff Diroximelfumarat wurde am 1. Januar 2022 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerFO am 29. Dezember 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. April 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus am 9. Mai 2022 eine mündliche Anhörung durchgeführt. In der mündlichen Anhörung hat eine Vertreterin des pharmazeutischen Unternehmers vorgetragen, dass erwartet werde, dass die europäische Kommission erste Zulassungen für generisches Dimethylfumarat bzw. Tecfidera bestätige. Nach Verständnis des pharmazeutischen Unternehmers erkenne die europäische Kommission damit den Unterlagenschutz von Tecfidera vorbehaltlich einer letztinstanzlichen Entscheidung des Europäischen Gerichtshofs (EuGH) nicht an. Damit bestünde Klarheit, dass auch für Vumerity derzeit kein Unterlagenschutz anerkannt sei. Angesichts dessen gelte Vumerity nicht mehr als ein Arzneimittel, das einen neuen Wirkstoff enthalte. Damit sei das Verfahren zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Diroximelfumarat (Vumerity) von Amts wegen einzustellen.

Nach daraufhin seitens des G-BA eingeholter Auskunft des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vom 31. Mai 2022 gehört das Arzneimittel Vumerity mit dem Wirkstoff Diroximelfumarat zu derselben „global marketing authorisation“ i.S.d. Artikel 6 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG wie das Arzneimittel Tecfidera mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat. Nach Auskunft des BfArM war für das Arzneimittel Vumerity mit dem

Wirkstoff Diroximelfumarat zum Zeitpunkt Mai 2022 nicht vom Bestehen eines eigenen Unterlagenschutzes auszugehen.

Hinsichtlich des Arzneimittels Tecfidera mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat war nach Stand Mai 2022 ebenfalls nicht vom Bestehen eines Unterlagenschutzes auszugehen. Gemäß des Durchführungsbeschlusses C(2014)601 (final)¹ der Europäischen Kommission vom 30. Januar 2014 über die Erteilung der Erstzulassung für das Arzneimittel Tecfidera mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat hatte die Kommission zwar zunächst festgestellt, dass das Arzneimittel Tecfidera und das bereits zugelassene Arzneimittel Fumaderm nicht Bestandteil derselben umfassenden Zulassung gemäß Artikel 6 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG sind und somit für Tecfidera mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat eine eigenständige Unterlagenverwertungsschutzfrist von acht Jahren gelte. Bei Dimethylfumarat handelt es sich um einen Teil der Zusammensetzung des zugelassenen Arzneimittels Fumaderm desselben Zulassungsinhabers, welches aus Dimethylfumarat und Ethylfumarat-Calciumsalz, Ethylhydrogenfumarat-Magnesiumsalz und Ethylhydrogenfumarat-Zinksalz (Monoethylfumaratsalze - MEF) besteht. Der Ausschuss für Humanarzneimittel war zu dem Schluss gelangt, dass es sich bei Dimethylfumarat und MEF um zwei eigenständige Wirkstoffe und nicht um ein und denselben Wirkstoff handele, da sie nicht über die gleiche Wirkungskomponente verfügen. Für Tecfidera wurde daher eine eigenständige Unterlagenschutzfrist von acht Jahren angenommen.

Mit Urteil vom 5. Mai 2021 hat das Gericht der Europäischen Union (EuG) den Durchführungsbeschluss C(2014)601 (final) vom 30. Januar 2014 allerdings für nicht anwendbar erklärt, soweit die Kommission mit diesem befunden hat, dass Tecfidera nicht Bestandteil derselben umfassenden Genehmigung sei wie Fumaderm. Das Gericht ist zu dem Schluss gekommen, dass die Kommission nicht berechtigt gewesen sei anzunehmen, dass Tecfidera unter eine andere umfassende Genehmigung für das Inverkehrbringen falle als das bereits zugelassene Fumaderm, ohne das CHMP oder das BfArM um eine weitergehende Prüfung der Rolle von MEF in Tecfidera ersucht zu haben. Maßgebend war für das EuG, dass die EMA und die Kommission bei Erlass des Durchführungsbeschlusses vom 30. Januar 2014 über Daten verfügt hätten, die geeignet gewesen seien, die Hypothese, dass MEF in Fumaderm eine Rolle spiele, nicht plausibel erscheinen zu lassen. Ob eine bereits zugelassene fixe Wirkstoffkombination und ein Bestandteil von ihr unter dieselbe umfassende Genehmigung für das Inverkehrbringen falle, hänge laut EuG nicht nur von einem qualitativen Vergleich ab, sondern auch davon, welcher therapeutische Beitrag von dem bzw. den Wirkstoffen des Arzneimittels, für das die Erstgenehmigung für das Inverkehrbringen erteilt worden ist, geleistet werde. Durch das Urteil war insofern infrage gestellt worden, anhand welcher Kriterien zu bestimmen ist, ob Arzneimittel unter dieselbe umfassende Genehmigung für das Inverkehrbringen i.S.d. Artikel 6 Absatz 1 Unterabsatz 2 der Richtlinie 2001/83 fallen.

Gegen das Urteil des EuG vom 5. Mai 2021 haben sowohl die Europäische Kommission als auch Biogen Netherlands BV und die Europäische Arzneimittel-Agentur Rechtsmittel vor dem Europäischen Gerichtshof (EuGH) eingelegt. In dem Durchführungsbeschluss C(2022)3251 (final)² der Europäischen Kommission vom 13. Mai 2022 zur Zulassungserweiterung des Arzneimittels Tecfidera mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat „zur Behandlung von erwachsenen Patienten sowie Kindern und Jugendlichen ab 13 Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS)“ hat diese eine Verlängerung des Vermarktungsschutzes um ein weiteres Jahr gemäß Artikel 14 Absatz 11 der Verordnung (EG)

¹ https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140130125880/dec_125880_de.pdf

² https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220513154921/dec_154921_de.pdf

Nr. 726/2004 abgelehnt. Die Europäische Kommission hat zudem darauf hingewiesen, dass der Beschluss C(2014)601 (final) entsprechend geändert werden sollte.

Da aufgrund der unklaren Rechtslage im Mai 2022 erhebliche Unsicherheiten hinsichtlich des Bestehens eines zugunsten des Arzneimittels Vumerity mit dem Wirkstoff Diroximelfumarat vorliegenden Unterlagenschutzes bestanden, hat der G-BA die Beschlussfassung zur Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das Arzneimittel Vumerity mit dem Wirkstoff Diroximelfumarat im Anwendungsgebiet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose mit Beschluss vom 16. Juni 2022 vorläufig bis zur rechtskräftigen Entscheidung des EuGH in folgenden Rechtsmittelverfahren ausgesetzt:

- Rechtssache C-438/21 P: Rechtsmittel, eingelegt am 14. Juli 2021 von der Europäischen Kommission gegen das Urteil des Gerichts der Europäischen Union (EuG) - Siebte erweiterte Kammer - vom 5. Mai 2021 in der Rechtssache T-611/18, Pharmaceutical Works Polpharma/EMA,
- Rechtssache C-439/21 P: Rechtsmittel, eingelegt am 14. Juli 2021 von Biogen Netherlands BV gegen das Urteil des Gerichts der Europäischen Union (EuG) - Siebte erweiterte Kammer - vom 5. Mai 2021 in der Rechtssache T-611/18, Pharmaceutical Works Polpharma/EMA,
- Rechtssache C-440/21 P: Rechtsmittel, eingelegt am 15. Juli 2021 von der Europäischen Arzneimittel-Agentur gegen das Urteil des Gerichts der Europäischen Union (EuG) - Siebte erweiterte Kammer - vom 5. Mai 2021 in der Rechtssache T-611/18, Pharmaceutical Works Polpharma/EMA.

Mit Urteil vom 16. März 2023 hat der EuGH festgestellt, dass die Kommission keinen offensichtlichen Beurteilungsfehler begangen hat, indem sie beschlossen hat, dass Tecfidera nicht unter dieselbe umfassende Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 6 Absatz 1 Unterabsatz 2 der Richtlinie 2001/83 wie Fumaderm falle. Folglich ist der Durchführungsbeschluss C(2014) 601 final der Kommission vom 30. Januar 2014, in dem festgestellt wurde, dass Monoethylfumaratsalze (MEF) und Dimethylfumarat (DMF), aus denen Fumaderm zusammengesetzt ist, zwei Wirkstoffe mit verschiedenen therapeutisch wirksamen Komponenten sind und dass sich Tecfidera und Fumaderm hinsichtlich der Wirkstoffzusammensetzung unterscheiden, in vollem Umfang gültig.

Der EuGH verwies insbesondere darauf, dass sich aus dem Wortlaut von Artikel 6 Absatz 1 Unterabsatz 2 der Richtlinie 2001/83 und dem systematischen Zusammenhang, in dem diese Bestimmung steht, nicht folgern lässt, dass der Begriff der umfassenden Genehmigung für das Inverkehrbringen auf Arzneimittel mit verschiedenen qualitativen Zusammensetzungen i.S.d. Rn. 86 des Urteils Anwendung fände. Unter Rn. 86 hatte das Gericht dargestellt, dass eine Zulassungserweiterung i.S.d. Abschnitt 1 Buchstabe a des Anhang I der Verordnung Nr. 1234/2008 und damit eine Zulassungsänderung gegeben ist, wenn ein „Ersetzen eines chemischen Wirkstoffs durch einen anderen Salz/Ester-Komplex oder ein anderes Salz/Ester-Derivat mit derselben Wirkungskomponente bei nicht signifikant unterschiedlichen Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsmerkmalen“ vorliegt. Um festzustellen, ob Arzneimittel unter dieselbe umfassende Genehmigung für das Inverkehrbringen fallen, genüge es, sie in qualitativer Hinsicht zu vergleichen und nicht darüber hinaus zu prüfen, welcher therapeutische Beitrag von dem bzw. den Wirkstoffen des Arzneimittels, für das die Erstgenehmigung für das Inverkehrbringen erteilt worden ist, geleistet wird.

Gemäß des Durchführungsbeschlusses C(2023)3067 (final)³ der Europäischen Kommission vom 2. Mai 2023 zur Änderung der mit dem Beschluss C(2014)601 (final) erteilten Zulassung für das Arzneimittel Tecfidera mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat ist festgestellt worden, dass - im Lichte des rechtskräftigen Urteils des EuGH vom 16. März 2023 – der Vermarktungsschutz gemäß Artikel 14 Absatz 11 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 um ein weiteres Jahr verlängert werden kann. Somit endet der Vermarktungsschutz für das Arzneimittel Tecfidera am 2. Februar 2025.

Da das Arzneimittel Tecfidera mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat zu derselben „global marketing authorisation“ i.S.d. Artikel 6 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG wie das Arzneimittel Vumerity mit dem Wirkstoff Diroximelfumarat gehört, ist folglich auch für das Arzneimittel Vumerity (Diroximelfumarat) derzeit ein gültiger Unterlagenschutz zu berücksichtigen.

2.2 Einstellung des Verfahrens der Nutzenbewertung

Nach einer erneuten Prüfung der Sach- und Rechtslage ist der G-BA infolge des EuGH-Urteils vom 16. März 2023 zu dem Ergebnis gelangt, dass das Verfahren der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Arzneimittel Vumerity mit dem Wirkstoff Diroximelfumarat im Anwendungsgebiet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose trotz des gültigen Unterlagenschutzes einzustellen ist, da es sich bei Diroximelfumarat um denselben Wirkstoff handelt wie Dimethylfumarat.

In dem Schreiben vom 31. Mai 2022 hat das BfArM mitgeteilt, dass Diroximelfumarat und Dimethylfumarat jeweils Ester der Fumarsäure seien, die als sogenannte Prodrugs präsystemisch in ihre jeweils aktive Form zu Monomethylfumarat umgewandelt würden. Diroximelfumarat und Dimethylfumarat seien gemäß Artikel 10 Absatz 2b der Richtlinie 2001/83/EG als „same active substance“ einzustufen, denn aus dem zu Vumerity veröffentlichten EPAR seien aus klinischer Sicht keine Anhaltspunkte zu entnehmen, dass aus wissenschaftlicher Sicht davon auszugehen sei, dass sich die beiden Ester der Fumarsäure „signifikant in ihren Eigenschaften hinsichtlich Sicherheit und/oder Wirksamkeit unterscheiden“.

Der G-BA ist bei der Frage, ob es sich um einen „neuen Wirkstoff“ im Sinne des § 35a SGB V handelt, nicht an die Entscheidung der EMA, dass eine new active substance vorliegt, gebunden. Im 4. Kapitel § 16 VerfO wird definiert unter welchen Voraussetzungen Wirkstoffe als ein und derselbe Wirkstoff angesehen werden. So gelten gemäß Absatz 3, 1. Spiegelstrich grundsätzlich verschiedene Salze, Ester, Ether, Isomere, Mischungen von Isomeren, Komplexe oder Derivate eines Wirkstoffes als ein und derselbe Wirkstoff. Der G-BA kann trotz des Vorliegens dieser Voraussetzungen von einem „neuen Wirkstoff“ im Sinne des § 35a SGB V ausgehen, sofern dies mit Blick auf die Funktion und die spezifische Zweckrichtung der frühen Nutzenbewertung begründet werden kann („grundsätzlich“). Bei der Beurteilung der Wirkstoffe hinsichtlich ihrer strukturellen Vergleichbarkeit gemäß der dargelegten Definition hat der G-BA ursprünglich den bereits zugelassenen Wirkstoff Dimethylfumarat als Vergleich herangezogen. Aufgrund der Ausführungen des EuGH im Urteil vom 16. März 2023 hat der G-BA eine nochmalige Prüfung vorgenommen. Er ist zu dem Schluss gekommen, dass jedoch sowohl Dimethylfumarat als auch Diroximelfumarat den gleichen aktiven Metaboliten

³ https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230502159131/dec_159131_de.pdf

aufweisen und beide Wirkstoffe Ester der Fumarsäure sind und mit Blick auf die spezifische Zweckrichtung der frühen Nutzenbewertung keine Gründe für eine abweichende Beurteilung vorliegen. Der G-BA geht nunmehr davon aus, dass es sich bei beiden Wirkstoffen um denselben Wirkstoff handelt.

Für das neue Arzneimittel Vumerity mit dem Wirkstoff Diroximelfumarat fehlt es allerdings an einem gegenüber den bereits zugelassenen Anwendungsgebieten der Arzneimittel mit dem Wirkstoff neuen Anwendungsgebiet im Sinne von 5. Kapitel § 2 Absatz 2 Satz 2 VerfO. Für das Arzneimittel Tecifdera mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat wurde in dieser Indikation bereits ein Nutzenbewertungsverfahren durchgeführt. Gemäß § 7 Absatz 4 Satz 5 AM-NutzenV ist dieser Beschluss über die Nutzenbewertung vom 16. Oktober 2014, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 7. Januar 2016⁴, für alle Arzneimittel mit demselben Wirkstoff Grundlage für Vereinbarungen nach § 130b SGB V über Erstattungsbeträge und für die Bestimmung von Anforderungen an die Zweckmäßigkeit, Qualität und Wirtschaftlichkeit der Verordnung sowie für die Anerkennung als Praxisbesonderheit oder für die Zuordnung von Arzneimitteln ohne Zusatznutzen zu einer Festbetragsgruppe nach § 35 SGB V.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Am 29. Dezember 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Diroximelfumarat beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 3. Januar 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Diroximelfumarat beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. März 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. April 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. April 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Mai 2022 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten

⁴ https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-111/2016-01-07_Geltende-Fassung_Dimethylfumarat_D-100.pdf

Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Juni 2022 über die vorläufige Aussetzung eines Beschlusses zur Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2022 über die vorläufige Aussetzung eines Beschlusses zur Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V beschlossen.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. Juni 2023 über die Einstellung des Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Juli 2023 die Einstellung des Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Januar 2021	Beratung über die Dossierpflicht nach § 35a SGB V
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juni 2022	Beratung über die vorläufige Aussetzung eines Beschlusses zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Plenum	16. Juni 2022	Beschlussfassung über die vorläufige Aussetzung eines Beschlusses zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
AG § 35a	21. Juni 2023	Beratung über die Einstellung des Verfahrens nach § 35a SGB V
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juni 2023	Beratung über die Einstellung des Verfahrens nach § 35a SGB V
Plenum	6. Juli 2023	Beschlussfassung über die Einstellung des Verfahrens nach § 35a SGB V

Berlin, den 6. Juli 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken