

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dimethylfumarat gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 06.07.2023 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dimethylfumarat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen ( $\geq 13$  bis  $< 18$  Jahre) mit schubförmig-remittierender multipler Sklerose (RRMS).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dimethylfumarat

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Kinder und Jugendliche ( $\geq 13$ bis $< 18$ Jahre) mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist <sup>b</sup>	<b>IFN-<math>\beta</math> 1a</b> oder IFN- $\beta$ 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus <sup>c</sup>

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b. In Analogie zu dem in Leitlinien empfohlenem Therapiealgorithmus sowie den bislang zugelassenen Anwendungsgebieten vergleichbarer Therapiealternativen wird grundsätzlich eine Unterscheidung der Patientenpopulationen hinsichtlich der Vortherapie (therapienaiv oder vorbehandelt) und der Krankheitsaktivität (nicht hochaktiv, hochaktiv) vorgenommen. Unter Berücksichtigung des Wirkstoffcharakters von Dimethylfumarat wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass Kinder und Jugendliche mit hochaktiver RRMS-Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie nicht die Zielpopulation von Dimethylfumarat darstellen.

c. Eine unveränderte Fortführung der Vortherapie wird nicht als angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen, sofern eine Indikation zur Umstellung der krankheitsmodifizierenden Therapie besteht.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN: Interferon; pU: pharmazeutischer Unternehmer;  
RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt aus den vom G-BA genannten Optionen Interferon (IFN)- $\beta$  1a.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 12 Monaten herangezogen.

### **Studienpool und Studiendesign**

Für die Nutzenbewertung wird die Studie CONNECT herangezogen.

Bei der Studie CONNECT handelt es sich um 2-teilige, offene Studie bei Kindern und Jugendlichen mit RRMS. Im bereits abgeschlossenen, randomisierten, kontrollierten 1. Teil der Studie wurde die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Dimethylfumarat mit IFN- $\beta$  1a verglichen. Im noch laufenden 2. Teil der Studie konnten die Kinder und Jugendlichen im Rahmen einer 1-armigen Extension mit Dimethylfumarat behandelt werden.

In die Studie eingeschlossen wurden Kinder und Jugendliche ( $\geq 10$  Jahre bis  $< 18$  Jahre), die  $\geq 1$  Schub im letzten Jahr oder  $\geq 2$  Schübe in den letzten 2 Jahren oder  $\geq 1$  Gadolinium(Gd)-anreichernde Läsion innerhalb der letzten 6 Wochen vor Tag 1 der Studie und einen Expanded-Disability-Status-Scale(EDSS)-Wert von maximal 5,5 hatten. Die Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen vor Studienbeginn war in den meisten Fällen innerhalb eines bestimmten Zeitraums vor Studienbeginn nicht erlaubt, mit Cladribin und anderen monoklonalen Antikörpern als Natalizumab oder Rituximab vorbehandelte Kinder und Jugendliche waren aus der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 156 Kinder und Jugendliche randomisiert und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Dimethylfumarat oder IFN- $\beta$  1a zugeteilt.

In Teil 1 der Studie erfolgte die Behandlung mit Dimethylfumarat und IFN- $\beta$  1a jeweils gemäß Fachinformation über einen Zeitraum von 96 Wochen. Nach Ende der randomisierten Behandlungsphase konnten die Kinder und Jugendlichen in Teil 2 der Studie im Rahmen einer 1-armigen Extension mit Dimethylfumarat behandelt werden. Der pU legt in Modul 4 B des Dossiers Auswertungen vor, die sich auf den randomisierten kontrollierten 1. Teil der Studie bis Woche 96 beziehen. Diese Auswertungen sind für die vorliegende Nutzenbewertung relevant.

Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil an Kindern und Jugendlichen ohne neue oder vergrößerte T2-hyperintense Läsionen in Gehirn-MRT-Scans zu Woche 96. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Die Studie CONNECT weist mehrere Unsicherheiten auf, die auch für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Dies betrifft insbesondere die Frage der Eignung der vom pU vorgelegten Teilpopulation, die adäquate Umsetzung des Intention to treat(ITT)-Prinzips für

die vorliegenden Auswertungen sowie eine hohe Anzahl an wichtigen Protokollverletzungen. Diese werden nachfolgend erläutert.

### **Eignung der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie CONNECT für die vorliegende Nutzenbewertung**

In die Studie CONNECT wurden Kinder und Jugendliche im Alter von  $\geq 10$  Jahre bis  $< 18$  Jahre eingeschlossen. Gemäß Fachinformation ist Dimethylfumarat jedoch ausschließlich für Kinder und Jugendliche ab 13 Jahren zugelassen. In Modul 4 B des Dossiers legt der pU Auswertungen zu einer Teilpopulation der Studie vor, in die mit der Studienmedikation behandelte Kinder und Jugendliche im Alter von  $\geq 13$  Jahren eingehen, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielten.

Von der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung sind zudem ausschließlich Kinder und Jugendliche umfasst, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist. In der vom pU vorgelegten Teilpopulation erhielten insgesamt etwa 14 % der Kinder und Jugendlichen im Alter von  $\geq 13$  bis  $< 18$  Jahren eine Vorbehandlung mit Interferonen, Glatirameracetat und / oder Natalizumab. Da der pU im Dossier keine Angaben dazu vorlegt, bleibt unklar, wie viele Kinder und Jugendliche in der Teilpopulation enthalten sind, deren Erkrankung trotz Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie hochaktiv ist und die somit nicht der Population der vorliegenden Fragestellung entsprechen. Auch wenn der Anteil dieser Patientengruppe an der vom pU vorgelegten Teilpopulation mit bis zu 14 % gering ist, bleibt unklar, ob die Ergebnisse der Teilpopulation der Studie CONNECT uneingeschränkt auf die Zielpopulation der nicht vorbehandelten und der vorbehandelten, nicht hochaktiv erkrankten Kinder und Jugendlichen übertragbar sind. Diese Unsicherheit wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit berücksichtigt. Die vom pU vorgelegte Teilpopulation wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

### **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips für die vom pU vorgelegten Auswertungen unklar**

Für die vom pU vorgelegten Auswertungen bleibt unklar, ob das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Von den in die Studie CONNECT eingeschlossenen Kindern und Jugendlichen brachen 6 die Studie nach Randomisierung und noch vor der 1. Dosis der Studienmedikation ab (5 Kinder und Jugendliche im Kontrollarm und 1 im Interventionsarm). In Modul 4 B des Dossiers beschreibt der pU, dass dies auf das offene Studiendesign und die Applikationsart von IFN- $\beta$  1a zurückzuführen sei. Kinder und Jugendliche mit Abbruch der Studie unmittelbar nach Randomisierung vor der 1. Dosis der Studienmedikation wurden vom pU in den Auswertungen zur Studie CONNECT nicht berücksichtigt. Der pU macht im Dossier keine Angaben dazu, wie viele der 6 Kinder und Jugendlichen in die Altersgruppe der vorliegenden Teilpopulation fallen. Bei der Einschätzung zum Anteil der Kinder und Jugendlichen mit

fehlenden Werten für die vorliegenden Auswertungen wird deswegen grundsätzlich davon ausgegangen, dass neben fehlenden Werten aus anderen Gründen potenziell 6 weitere Kinder und Jugendliche hinzukommen (5 im Kontrollarm und 1 im Interventionsarm). Für die Nutzenbewertung ergibt sich eine Unsicherheit hinsichtlich der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips, die bei der Einschätzung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt wird.

### **Studiendurchführung (Protokollverletzungen)**

Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass im Studienverlauf bei 126 (84 %) in die Gesamtpopulation der Studie eingeschlossenen Kindern und Jugendlichen, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben, mindestens 1 wichtige Protokollabweichung aufgetreten ist. Als wichtige Protokollabweichungen gelten laut Studienunterlagen, Abweichungen von der Planung gemäß Studienprotokoll, die die Datenintegrität oder die Sicherheit der Kinder und Jugendlichen beeinträchtigen können. Die Gesamtanzahl der Kinder und Jugendlichen ( $\geq 10$  bis  $< 18$  Jahre) mit mindestens 1 als wichtig eingeordneten Protokollabweichung ist zwischen den Studienarmen zwar vergleichbar, jedoch zeigen sich bei den einzelnen Kategorien teils große Unterschiede zwischen den Studienarmen (insb. z. B. bei der Compliance hinsichtlich der Studienmedikation). Da im Dossier keine detaillierten Informationen dazu vorliegen, inwiefern von der Studienplanung abgewichen wurde und wie sich die Abweichungen auf die Datenintegrität oder die Sicherheit der Kinder und Jugendlichen ausgewirkt haben, bleibt unklar, ob sich die Abweichungen auf die Ergebnisse der Studie CONNECT auswirken. Diese Unsicherheit wird bei der Beurteilung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse berücksichtigt.

### **Fehlende Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauern für die relevante Teilpopulation**

Darüber hinaus kam es im Verlauf der Studie CONNECT in der Gesamtpopulation zu einer hohen Anzahl an Therapie- bzw. Studienabbrüchen mit einem Unterschied von etwa 20 % in den Anteilen zwischen den Studienarmen bzw. von 14,3 % in der mittleren Dauer der Exposition mit der Studienmedikation. Da die Beobachtung der Endpunkte in der Studie CONNECT in der vorliegenden Datensituation an die Behandlungsdauer geknüpft war, wird davon ausgegangen, dass sich für die Beobachtungsdauer ähnliche Unterschiede zwischen den Studienarmen wie bei den Dauern der Exposition mit der Studienmedikation ergeben. Der pU legt für die relevante Teilpopulation weder Daten zu Studien- und Therapieabbrüchen vor noch zu den Behandlungsdauern oder den endpunktspezifischen Beobachtungsdauern der Studienarme, die für die Nutzenbewertung notwendig sind. Die relevante Teilpopulation macht 90 % der Gesamtpopulation der Studie aus, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielt. Daher wird für diese Population, basierend auf den verfügbaren Angaben für die Gesamtpopulation, davon ausgegangen, dass – wie auch in der Gesamtpopulation – ausreichend vergleichbare Behandlungsdauern bzw. Beobachtungsdauern vorliegen. Damit sind die Auswertungen auf Basis von relativen Risiken

(RRs), die der pU für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen vorlegt, interpretierbar. Das Ausmaß der beobachteten Effekte für diese Endpunkte lässt sich aufgrund der verbleibenden Unsicherheit bezüglich der endpunktspezifischen Beobachtungsdauern für die relevante Teilpopulation jedoch nicht quantifizieren. Aufgrund der unterschiedlich hohen Anteile an Therapieabbrüchen und daraus resultierenden unterschiedlichen Beobachtungsdauern liegen zudem unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor. Dies wird bei der Einschätzung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt.

### **Verzerrungspotenzial und Einschätzung der Aussagesicherheit**

Aufgrund der hohen Anzahl an Protokollverletzungen in der Studie, für die unklar bleibt, inwiefern von der Studienplanung abgewichen wurde und wie sich die Abweichungen auf die Datenintegrität oder die Sicherheit der Kinder und Jugendlichen ausgewirkt haben, ist das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studie CONNECT hoch. Neben der hohen Anzahl an Protokollverletzungen in der Studie bleibt zudem unklar, ob die vom pU vorgelegte relevante Teilpopulation neben Kindern und Jugendlichen der vorliegenden Fragestellung auch Kinder und Jugendliche mit hochaktiver Erkrankung trotz angemessener Vorbehandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie umfasst. Auch wenn der Anteil dieser Patientengruppe an der vom pU vorgelegten Teilpopulation mit bis zu 14 % gering ist, ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung auch aus diesem Grund reduziert. Auf Basis der Studie CONNECT können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Wie oben beschrieben liegen Unterschiede in der Behandlungs- bzw. Beobachtungsdauer zwischen den Studienarmen vor. Daraus ergibt sich eine Unsicherheit, da unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vorliegen, die ebenfalls zum hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sowie die Endpunkte Gesamtmortalität, bestätigte Schübe und bestätigte Behinderungsprogression beitragen. Ergebnisse zu nicht schwerwiegenden spezifischen UEs weisen zusätzlich aufgrund der fehlenden Verblindung ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

Für weitere Endpunkte der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor, da Unsicherheiten in den Anteilen an fehlenden Werten bzw. zu hohe Anteile an fehlenden Werten vorliegen. Eine Einschätzung zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse entfällt daher für diese Endpunkte.

## **Ergebnisse**

### ***Mortalität***

#### *Gesamtmortalität*

Im Rahmen der Studie traten keine Todesfälle auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dimethylfumarat im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Morbidität***

#### *Bestätigte Krankheitsschübe*

Für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Dimethylfumarat. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dimethylfumarat im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a.

#### *Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert)*

Für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dimethylfumarat im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Kognitive Funktion (erhoben mittels BVMT-R bzw. SDMT)*

Für den Endpunkt Kognitive Funktion (erhoben mittels BVMT-R bzw. SDMT) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dimethylfumarat im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Fatigue (erhoben mittels PedsQL Multidimensional Fatigue Scale)*

Für den Endpunkt Fatigue (erhoben mittels PedsQL Multidimensional Fatigue Scale) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dimethylfumarat im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *PedsQL Quality of life Scale*

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels PedsQL Quality of Life Scale) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dimethylfumarat im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Nebenwirkungen***

#### ***SUEs, Abbruch wegen UEs***

In den vom pU vorgelegten Auswertungen zu den Endpunkten SUEs und der Abbrüche wegen UEs werden erkrankungsbezogene Ereignisse berücksichtigt. Dies führt dazu, dass die

Gesamtraten zu SUEs und Abbrüchen wegen UEs zur Bewertung der Nebenwirkungen von Dimethylfumarat nicht geeignet sind. Basierend auf den Ergebnissen zu häufigen SUEs und Abbrüchen wegen UEs werden angesichts des geringen Anteils an Kindern und Jugendlichen mit Ereignis für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs jedoch keine negativen Effekte in einem Ausmaß erwartet, welche den Zusatznutzen von Dimethylfumarat infrage stellen können. Für die Endpunkte ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dimethylfumarat im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

***Gefäßkrankungen (UE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE) und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (UE)***

Für die Endpunkte Gefäßkrankungen (UE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE) und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Dimethylfumarat. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Dimethylfumarat im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a.

***Grippeähnliche Erkrankung (UE)***

Für den Endpunkt grippeähnliche Erkrankung (UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Dimethylfumarat. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Dimethylfumarat im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a.

***Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE)***

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dimethylfumarat im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Dimethylfumarat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich positive Effekte von Dimethylfumarat gegenüber IFN- $\beta$  1a für die Endpunkte bestätigte Krankheitsschübe und grippeähnliche Erkrankung (UE) mit dem Ausmaß beträchtlich bzw. nicht quantifizierbar. Demgegenüber stehen einige negative Effekte

für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen. Das Ausmaß der beobachteten negativen Effekte für diese Endpunkte lässt sich aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der endpunktspezifischen Beobachtungsdauern für die relevante Teilpopulation jedoch nicht quantifizieren. Für die vorliegende Nutzenbewertung lässt sich daher nicht abschätzen, ob bzw. in welchem Maße die negativen Effekte die positiven Effekte infrage stellen. In der vorliegenden Datensituation wird jedoch davon ausgegangen, dass die positiven Effekte nicht gänzlich infrage gestellt werden. Zusammenfassend gibt es für Kinder und Jugendliche im Alter von  $\geq 13$  bis  $< 18$  Jahren mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dimethylfumarat gegenüber IFN- $\beta$  1a.

Tabelle 3 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Dimethylfumarat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Dimethylfumarat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Jugendliche ( $\geq 13$ bis $< 18$ Jahre) mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist <sup>b</sup>	<b>IFN-<math>\beta</math> 1a</b> oder IFN- $\beta$ 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus <sup>c</sup>	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. In Analogie zu dem in Leitlinien empfohlenem Therapiealgorithmus sowie den bislang zugelassenen Anwendungsgebieten vergleichbarer Therapiealternativen wird grundsätzlich eine Unterscheidung der Patientenpopulationen hinsichtlich der Vortherapie (therapienaiv oder vorbehandelt) und der Krankheitsaktivität (nicht hochaktiv, hochaktiv) vorgenommen. Unter Berücksichtigung des Wirkstoffcharakters von Dimethylfumarat wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass Kinder und Jugendliche mit hochaktiver RRMS-Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie nicht die Zielpopulation von Dimethylfumarat darstellen.</p> <p>c. Eine unveränderte Fortführung der Vortherapie wird nicht als angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen, sofern eine Indikation zur Umstellung der krankheitsmodifizierenden Therapie besteht.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN: Interferon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.