

# Dimethylfumarat (multiple Sklerose bei Kindern und Jugendlichen ab 13 Jahren)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of several colored segments in shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A23-68

Version: 1.0

Stand: 12.10.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1657

DOI: 10.60584/A23-68

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Dimethylfumarat (multiple Sklerose bei Kindern und Jugendlichen ab 13 Jahren) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

06.07.2023

## Interne Projektnummer

A23-68

## DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-68>

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dimethylfumarat (multiple Sklerose bei Kindern und Jugendlichen ab 13 Jahren); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-68>.

**Schlagwörter**

Multiple Sklerose – Schubförmige Remittierende, Kind, Adolescent, Nutzenbewertung, NCT02283853

**Keywords**

Multiple Sclerosis – Relapsing-Remitting, Child, Adolescent, Benefit Assessment, NCT02283853

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Ulrich Brandl, Universitätsklinikum Jena

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Jutta Scheiderbauer und Herbert Temmes.

Das IQWiG dankt den Betroffenen und der Interessenvertretung Selbstbestimmt Leben in Deutschland e. V. und der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die Betroffenen sowie die Interessenvertretung Selbstbestimmt Leben in Deutschland e. V. und die Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Carolin Haubenreich
- Benjamin Becker
- Merlin Bittlinger
- Tobias Effertz
- Kirsten Janke
- Ulrike Lampert
- Daniela Preukschat
- Kristina Schaubert
- Anke Schulz

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	<b>Hintergrund..... 1</b>
<b>1.1</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet ..... 1</b>
<b>1.2</b>	<b>Verlauf des Projekts ..... 1</b>
<b>1.3</b>	<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung ..... 2</b>
<b>1.4</b>	<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2</b>
<b>2</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ..... 4</b>
<b>Teil I:</b>	<b>Nutzenbewertung ..... I.1</b>
<b>Teil II:</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Dimethylfumarat wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten sowie Kindern und Jugendlichen ab 13 Jahren mit schubförmig-remittierender multipler Sklerose (RRMS) angewendet.

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind dabei Kinder und Jugendliche im Alter von  $\geq 13$  bis  $< 18$  Jahren.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

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.

Die Übermittlung des Dossiers durch den pU erfolgte zum 15.06.2022. Der G-BA hat mit Beschluss vom 16.06.2022 das Verfahren der Nutzenbewertung für den Wirkstoff Dimethylfumarat vorläufig ausgesetzt [1,2]. Mit Beschluss vom 06.07.2023 hat der G-BA die Wiederaufnahme des Verfahrens beschlossen [3,4] und das Dossier ans IQWiG übermittelt, das zum 15.06.2022 durch den pU an den G-BA übermittelt wurde.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [5]) . Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Brandl, Ulrich	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
I Tabellenverzeichnis .....	I.3
I Abbildungsverzeichnis .....	I.4
I Abkürzungsverzeichnis .....	I.5
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....	I.6
I 2 Fragestellung.....	I.14
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....	I.15
I 3.1 Eingeschlossene Studien .....	I.15
I 3.2 Studiencharakteristika .....	I.16
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	I.28
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	I.28
I 4.2 Verzerrungspotenzial .....	I.34
I 4.3 Ergebnisse .....	I.36
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.42
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.44
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	I.44
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	I.48
I 6 Literatur .....	I.50
I Anhang A Suchstrategien.....	I.52
I Anhang B Protokollverletzungen in der Studie CONNECT .....	I.53
I Anhang C Kaplan-Meier-Kurven.....	I.54
I Anhang D Fehlende und ersetzte Werte in der Studie CONNECT.....	I.55
I Anhang E Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.58
I Anhang F Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	I.62

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dimethylfumarat .....	I.6
Tabelle 3: Dimethylfumarat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.13
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dimethylfumarat .....	I.14
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Dimethylfumarat vs. IFN-β 1a .....	I.16
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Dimethylfumarat vs. IFN-β 1a.....	I.17
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dimethylfumarat vs. IFN-β 1a .....	I.18
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Dimethylfumarat vs. IFN-β 1a .....	I.23
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Dimethylfumarat vs. IFN-β 1a .....	I.26
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Dimethylfumarat vs. IFN-β 1a .....	I.29
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Dimethylfumarat vs. IFN-β 1a .....	I.35
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dimethylfumarat vs. IFN-β 1a	I.37
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, bestätigte Krankheitsschübe) – RCT, direkter Vergleich: Dimethylfumarat vs. IFN-β 1a .....	I.39
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Dimethylfumarat vs. IFN-β 1a.....	I.40
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dimethylfumarat vs. IFN-β 1a .....	I.46
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dimethylfumarat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	I.48
Tabelle 17: Dimethylfumarat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.49
Tabelle 18: Überblick über Protokollverletzungen in der Gesamtpopulation der Studie CONNECT .....	I.53
Tabelle 19: Überblick über fehlende und ersetzte Werte bei Auswertungen einzelner Endpunkte der Studie CONNECT .....	I.55
Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Dimethylfumarat vs. IFN-β 1a .....	I.59
Tabelle 21: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Dimethylfumarat vs. IFN-β 1a .....	I.60
Tabelle 22: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Dimethylfumarat vs. IFN-β 1a ..	I.61

## I **Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum 1. bestätigten Schub in der Studie CONNECT .....	I.54
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-basiert, bestätigt über einen Zeitraum von 24 Wochen).....	I.54

**I Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BVMT-R	Brief Visuospatial Memory Test-Revised
EDSS	Expanded Disability Status Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gd	Gadolinium
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IFN	Interferon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MS	multiple Sklerose
NRI	Non-Responder-Imputation
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
RRMS	Relapsing remitting multiple Sklerosis (schubförmig-remittierende multiple Sklerose)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

## 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 Zulassungstatus <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.

## I 2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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>
<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>	

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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Dimethylfumarat (Stand zum 19.04.2022)
- bibliografische Recherche zu Dimethylfumarat (letzte Suche am 19.04.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Dimethylfumarat (letzte Suche am 19.04.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Dimethylfumarat (letzte Suche am 19.04.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Dimethylfumarat (letzte Suche am 25.07.2023),  
Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Aufgrund des Ablaufs des vorliegenden Verfahrens liegt der Stand der Informationsbeschaffung des pU mehr als 3 Monate vor der Beauftragung des IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dimethylfumarat durch den G-BA (zur Erläuterung siehe Abschnitt 1.2). Für die vorliegende Nutzenbewertung bleibt dies jedoch ohne Konsequenz, da durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine weitere relevante Studie identifiziert wurde.

#### I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Dimethylfumarat vs. IFN- $\beta$  1a

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
109MS306 (CONNECT <sup>c</sup> )	ja	ja	nein	ja [6]	ja [7,8]	ja [9]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war</p> <p>b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse</p> <p>c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.</p> <p>IFN: Interferon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Für die Nutzenbewertung wird die Studie CONNECT herangezogen. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein. Die Studie wird im nachfolgenden Abschnitt beschrieben.

### I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Dimethylfumarat vs. IFN-β 1a

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
CONNECT	RCT, offen, parallel <sup>b</sup>	Pädiatrische Patientinnen und Patienten (≥ 10 bis < 18 Jahre) mit RRMS: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ EDSS-Score 0-5,5</li> <li>▪ mit mindestens einem der folgenden: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ ≥ 1 Schub im letzten Jahr und MS-typische Läsionen (MRT) oder</li> <li>▫ ≥ 2 Schübe in den letzten 2 Jahren und MS-typische Läsionen (MRT) oder</li> <li>▫ ≥ 1 Gd-anreichernde Läsion in den letzten 6 Wochen vor Tag 1</li> </ul> </li> </ul>	Dimethylfumarat (N = 79) IFN-β 1a (N = 77) <sup>c</sup>  davon relevante Teilpopulation <sup>d</sup> : Dimethylfumarat (n = 71) IFN-β 1a (n = 64)	Screening: ≤ 6 Wochen  Behandlung: 96 Wochen <sup>e</sup>  Beobachtung: bis ca. 4 Wochen nach Ende der Behandlungsphase <sup>f</sup>	63 Studienzentren in Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Kuwait, Polen, Schweden, Serbien, Spanien, Tschechien, Türkei, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich  08/2014-11/2020 <sup>g</sup>	primär: Anteil Patientinnen und Patienten, ohne neue oder vergrößerte T2-hyperintense Läsionen in Gehirn-MRT-Scans zu Woche 96 sekundär: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Angaben beziehen sich auf Teil 1 der CONNECT-Studie. Teil 2 stellt eine optionale, 1-armige Extension dar, in der alle Patientinnen und Patienten Dimethylfumarat erhielten. Dieser Teil der Studie ist nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung.</p> <p>c. Nach Randomisierung und vor der 1. Dosis brachen 6 Patientinnen und Patienten die Studie ab. Der pU legt nur Analysen zu Patientinnen und Patienten vor, die mindestens 1 Dosis erhalten haben (78 Dimethylfumarat vs. 72 IFN-β 1a).</p> <p>d. Die für die vorliegende Bewertung relevante Teilpopulation umfasst Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 13 bis &lt; 18 Jahren.</p> <p>e. Nach Ende der randomisierten Behandlung in Teil 1 der Studie hatten die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit in Teil 2 der Studie an einer 1-armigen Extension teilzunehmen.</p> <p>f. Patientinnen und Patienten, die nicht an Teil 2 der Studie teilnahmen bzw. welche die Behandlung in Teil 1 der Studie vorzeitig beendeten, wurden bis ca. 4 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation nachbeobachtet.</p> <p>g. bezieht sich auf Teil 1 der Studie; Teil 2 der Studie ist zum Zeitpunkt der Berichterstellung noch laufend (geplantes Ende 08.09.2025)</p> <p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; Gd: Gadolinium; IFN: Interferon; MRT: Magnetresonanztomographie; MS: multiple Sklerose; n: vom pU ausgewertete Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dimethylfumarat vs. IFN-β 1a

Studie	Intervention	Vergleich
CONNECT	Dimethylfumarat, oral, 2-mal täglich	IFN-β 1a <sup>a</sup> , i. m. Injektion, 1-mal wöchentlich
	Anfangsdosis (Tag 1 bis 7): 120 mg 2-mal täglich	Titrationphase: Woche 1: 7,5 µg Woche 2: 15 µg Woche 3: 22,5 µg
	Erhaltungsphase (ab Tag 8): 240 mg 2-mal täglich	Erhaltungsphase (ab Woche 4): 30 µg
<p><b>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zu jedem Zeitpunkt vor Studienbeginn: Fumarsäureester, Dimethylfumarat, vollständige lymphoide Bestrahlung, Cladribin, T-Zell- oder T-Zell Rezeptor-Impfungen sowie monoklonale Antikörper außer Rituximab und Natalizumab</li> <li>▪ ≤ 12 Monate vor Studienbeginn: Mitoxantron, Cyclophosphamid, Rituximab</li> <li>▪ ≤ 6 Monate vor Studienbeginn: Fingolimod, Teriflunomid, Natalizumab, Cyclosporin, Azathioprin, Methotrexat, Mycophenolat-Mofetil, Laquinimod, Immunoglobuline (i. v.), Plasmapherese oder Zytapherese</li> <li>▪ ≤ 30 Tage vor Studienbeginn: Steroide (i. v. oder orale Kortikosteroide, einschließlich Wirkstoffe die möglicherweise über den kortikosteroiden Weg wirken [z. B. niedrig dosiertes Naltrexon]); 4-Aminopyredin oder ähnliche Produkte<sup>b</sup></li> <li>▪ Während der Studie: jegliche alternative Therapie zur Behandlung von MS; systemische Steroidtherapie mit Ausnahme der Behandlung von Schüben<sup>c</sup></li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ symptomatische Therapie, z. B. zur Behandlung von Spastiken, Depression oder Fatigue<sup>d</sup></li> <li>▪ Steroide, die nicht auf systemischem Weg verabreicht werden (z. B. topisch, inhalativ)</li> <li>▪ Behandlung von Schüben<sup>c</sup></li> </ul>		
<p>a. IFN-β 1a wurde in Form des Präparats Avonex verabreicht  b. außer Fampridin in stabiler Dosis seit 3 Monaten  c. Methylprednisolon mit bis zu 1000 mg/Tag i. v. für 3-5 Tage zur Behandlung von Schüben war gemäß Studienprotokoll erlaubt  d. sollte während des Screenings optimiert werden, um eine konsistente Behandlung während der gesamten Studiendauer beizubehalten</p> <p>IFN: Interferon; i. v.: intravenös; MS: multiple Sklerose; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

### Studiendesign

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-β 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 (≥ 10 Jahre bis < 18 Jahre), die ≥ 1 Schub im letzten Jahr oder ≥ 2 Schübe in den letzten 2 Jahren oder ≥ 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. Eingeschlossen wurden Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg, die innerhalb von 50 Tagen vor Studienbeginn keine Anzeichen von Krankheitsschüben aufwiesen. Die Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen vor Studienbeginn war in den meisten Fällen innerhalb eines bestimmten Zeitraums vor Studienbeginn nicht erlaubt (Details, siehe Tabelle 7), 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 (N = 79) oder IFN- $\beta$  1a (N = 77) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Altersgruppen (10 bis < 13 Jahre, 13 bis < 15 Jahre, 15 bis < 18 Jahre). Zusätzlich wurde ab Protokollversion 5 vom 25.07.2017 danach stratifiziert, ob der Patient / die Patientin innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn eine Behandlung mit IFN- $\beta$  1a oder Glatirameracetat erhalten hat. Aus den Studienunterlagen geht jedoch hervor, dass für die Mehrheit der Kinder und Jugendlichen, die bereits an der Studie teilnahmen als diese Protokollversion implementiert wurde, keine Information zur Vorbehandlung mit IFN- $\beta$  1a oder Glatirameracetat innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn zum Zeitpunkt der Randomisierung erhoben wurde. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Angaben erfüllten nur 4 Kinder und Jugendliche das entsprechende Kriterium, sodass dieser Stratifizierungsfaktor in den Auswertungen zur Studie letztlich nicht berücksichtigt wurde.

In Teil 1 der Studie erfolgte die Behandlung mit Dimethylfumarat und IFN- $\beta$  1a jeweils gemäß Fachinformation [10,11] 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. Auf diese Punkte wird nachfolgend im Detail eingegangen.

## **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 [10]. In diese Altersgruppe fielen 90 % der Kinder und Jugendlichen, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielten. 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 in die Studie CONNECT eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen waren darüber hinaus teils noch nicht mit krankheitsmodifizierenden Therapien vorbehandelt und teils mit Interferonen, Glatirameracetat oder Natalizumab vorbehandelt. Von der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung sind 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 (siehe Kapitel I 2). Der pU geht im Dossier nicht auf die Krankheitsaktivität der Kinder und Jugendlichen ein, die in den von ihm vorgelegten Auswertungen zur Teilpopulation berücksichtigt wurden. In der 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 (siehe Tabelle 8). 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 (siehe Abschnitt I 4.2). 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. Dies betrifft sowohl die in Modul 5 des Dossiers zur Gesamtpopulation der Studie vorliegenden Auswertungen als auch die in Modul 4 B des Dossiers vorliegenden Auswertungen zur Teilpopulation der Kinder und Jugendlichen im Alter von  $\geq 13$  bis  $< 18$  Jahren. Der pU macht im Dossier keine Angaben dazu, wie viele der 6 Kinder und Jugendlichen in diese Altersgruppe 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 (siehe Abschnitt I 4.2).

### **Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

In die Studie CONNECT wurden vereinzelt auch Kinder und Jugendliche eingeschlossen, die bereits eine Vorbehandlung mit IFN- $\beta$  1a als krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben. Für die Altersgruppe der  $\geq 13$ - bis  $< 18$ -Jährigen betrifft dies 8 Kinder und Jugendliche im Interventionsarm und 3 im Kontrollarm. Der pU macht im Dossier keine Angaben dazu, ob bei den 3 betroffenen Kindern und Jugendlichen im Kontrollarm die Vorbehandlung mit IFN- $\beta$  1a im Rahmen der Studie fortgeführt wurde. Eine unveränderte Fortführung der Vortherapie wird nicht als angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen, sofern eine Indikation zur Umstellung der krankheitsmodifizierenden Therapie besteht. Auf Basis der vorliegenden Informationen bleibt unklar, ob eine unveränderte Fortführung der Vortherapie erfolgte. Da jedoch nur einzelne Kinder und Jugendliche eine Vorbehandlung mit IFN- $\beta$  1a erhielten, wird für die vorliegende Nutzenbewertung davon ausgegangen, dass im Kontrollarm insgesamt eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte.

### **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 mit mindestens 1 als wichtig eingestuften Protokollabweichung ist zwischen den Studienarmen zwar vergleichbar, jedoch zeigen sich bei den einzelnen Kategorien teils große Unterschiede zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 18 in I Anhang B). Insbesondere bei der Compliance hinsichtlich der Studienmedikation wurden z. B. große Unterschiede zwischen den Studienarmen beobachtet. Im Dossier liegen keine detaillierten Informationen dazu vor, inwiefern von der Studienplanung abgewichen wurde

und wie sich die Abweichungen auf die Datenintegrität oder die Sicherheit der Kinder und Jugendlichen ausgewirkt haben. Die Studienunterlagen in Modul 5 des Dossiers beinhalten lediglich eine allgemeine Aussage dazu, dass es keine wichtigen Protokollabweichungen gegeben hätte, die sich substantiell auf die Studienergebnisse oder Schlussfolgerungen ausgewirkt hätten. In Modul 4 B des Dossiers thematisiert der pU die hohe Anzahl an wichtigen Protokollabweichungen nicht. Informationen zum Anteil der davon betroffenen Kinder und Jugendlichen in der relevanten Teilpopulation ( $\geq 13$  bis  $< 18$  Jahre), legt der pU nicht vor. Insgesamt bleibt daher unklar, ob sich die Abweichungen auf die vom pU in Modul 4 B des Dossiers vorgelegten Auswertungen der Studie CONNECT auswirken. Diese Unsicherheit wird bei der Beurteilung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

### **Patientencharakteristika**

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Kinder und Jugendlichen im Alter von  $\geq 13$  bis  $< 18$  Jahren in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Dimethylfumarat vs. IFN-β 1a (mehrseitige Tabelle)

<b>Studie</b> <b>Charakteristikum</b> <b>Kategorie</b>	<b>Dimethylfumarat</b> <b>N<sup>a</sup> = 71</b>	<b>IFN-β 1a</b> <b>N<sup>a</sup> = 64</b>
<b>Studie CONNECT</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	15,2 (1,3)	15,4 (1,1)
Alterskategorie, n (%)		
13–14 Jahre	18 (25)	14 (22)
15–17 Jahre	53 (75)	50 (78)
Geschlecht [w / m], %	70 / 30	72 / 28
Abstammung, n (%)		
weiß	9 (13)	13 (20)
asiatisch	1 (1)	1 (2)
aufgrund von Vertraulichkeitsvorschriften nicht berichtet	25 (35)	24 (38)
andere	3 (4)	0 (0)
nicht bekannt/fehlend	33 (46)	26 (41)
Region, n (%)		
Europa	59 (83)	61 (95)
Nicht Europa	12 (17)	3 (5)
Körpergewicht [kg], MW (SD)	65,6 (14,8)	65,4 (12,9)
Zeit seit dem Auftreten der ersten MS-Symptome (Jahre), MW (SD)	1,6 (1,6)	1,2 (1,3)
Zeit seit der MS-Diagnose (Jahre), MW (SD)	0,8 (1,2)	0,5 (0,7)
Anzahl an Schüben in den vergangenen 12 Monaten, n (%)		
0	0 (0)	2 (3)
1	40 (56)	33 (52)
2	17 (24)	23 (36)
3	10 (14)	6 (9)
≥ 4	3 (4)	0 (0)
Anzahl an Schüben in den vergangenen 2 Jahren, n (%)		
0	0 (0)	2 (3)
1	24 (34)	21 (33)
2	32 (45)	31 (48)
3	10 (14)	8 (13)
≥ 4	4 (6)	2 (3)
Zeit seit dem letzten Schub vor der Studie (Monate), MW (SD)	4,9 (2,8)	4,7 (2,9)
Gd-anreichernde Läsionen zu Baseline, Median [Q1; Q3] <sup>b</sup>	1,0 [0,0; 3,0]	1,0 [0,0; 3,0]
EDSS-Wert zu Baseline, Median [Q1; Q3]	1,0 [0,0; 2,0]	1,0 [0,0; 1,5]

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Dimethylfumarat vs. IFN-β 1a (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Dimethylfumarat N <sup>a</sup> = 71	IFN-β 1a N <sup>a</sup> = 64
Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie, n (%)	12 (17)	7 (11)
IFN-β 1a	8 (11)	3 (5)
Glatirameracetat	3 (4)	3 (5)
IFN-β 1b	3 (4)	2 (3)
Natalizumab	2 (3)	0 (0)
Therapieabbruch, n (%) <sup>c</sup>	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%) <sup>d</sup>	k. A.	k. A.
<p>a. Anzahl Patientinnen und Patienten von ≥ 13 bis &lt; 18 Jahre, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b Angaben beziehen sich auf Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 10 bis &lt; 18 Jahre, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (78 für Dimethylfumarat vs. 72 für IFN-β 1a, insgesamt 150).</p> <p>c. Von den Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 10 bis &lt; 18 Jahre, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (insgesamt 150), brachen 22 % vs. 42 % (17 vs. 30) im Interventions- bzw. Kontrollarm die Therapie ab. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- bzw. Kontrollarm waren: Abbruch wegen UE (8 % vs. 11 %), Einverständniserklärung zurückgezogen (5 % vs. 15 %), Entscheidung des Prüfarztes / der Prüfarztin (5 % vs. 13 %). Zusätzlich erhielten 1 vs. 5 der randomisierten Patientinnen und Patienten dieser Altersgruppe (insgesamt 156) keine Dosis der Studienmedikation.</p> <p>d. Von den Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 10 bis &lt; 18 Jahre, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (insgesamt 150), brachen 21 % vs. 42 % (16 vs. 30) im Interventions- bzw. Kontrollarm die Studie ab. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- bzw. Kontrollarm waren: Abbruch wegen UE (6 % vs. 11 %), Einverständniserklärung zurückgezogen (5 % vs. 15 %), Entscheidung des Prüfarztes / der Prüfarztin (5 % vs. 13 %). Zusätzlich erhielten 1 vs. 5 der randomisierten Patientinnen und Patienten dieser Altersgruppe (insgesamt 156) keine Dosis der Studienmedikation. Der pU gibt in Modul 4 B des Dossiers an, dass diese Personen die Studie verlassen haben.</p> <p>Gd: Gadolinium; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl Patientinnen und Patienten von ≥ 13 bis &lt; 18 Jahre, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Behandlungsräumen weitgehend vergleichbar. Die Kinder und Jugendlichen der relevanten Teilpopulation waren im Mittel 15 bis 16 Jahre alt und mehr als zwei Drittel waren weiblich. In beiden Studienarmen kamen die Kinder und Jugendlichen mehrheitlich aus Europa, wobei im Kontrollarm mit 96 % ein höherer Anteil aus dieser Region eingeschlossen wurde als im Interventionsarm mit 85 %. Die Anzahl der Schübe vor Studienbeginn sind insgesamt hinreichend vergleichbar zwischen den Studienarmen. Etwas mehr als die Hälfte der Population hatte im letzten Jahr vor Studienbeginn 1 Schub. Tendenziell hatten Kinder und Jugendliche im Interventionsarm etwas häufiger mehr als 2 Schübe im letzten Jahr vor Studienbeginn als im Kontrollarm (18 % versus 9 %). Innerhalb von

2 Jahren vor Studienbeginn hatten knapp 1 Drittel der Kinder und Jugendlichen 1 Schub, etwas weniger als die Hälfte 2 Schübe und etwa 18 %  $\geq$  3 Schübe.

Die Kinder und Jugendlichen hatten zu Studienbeginn zum Großteil keine schweren körperlichen Einschränkungen mit einem medianen EDSS-Wert von 1,0. Die Diagnose der multiplen Sklerose (MS) erfolgte im Mittel 0,5 bis 0,8 Jahre vor Randomisierung und die ersten Krankheitssymptome lagen 1,2 bis 1,6 Jahre zurück.

Vor Studieneinschluss waren etwa 11 bis 17 % der Kinder und Jugendlichen mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelt. Davon hatte die Mehrheit bereits eine Therapie mit Beta-Interferonen (IFN- $\beta$  1a oder 1b) erhalten.

Für die relevante Teilpopulation macht der pU keine Angaben zu Therapie- und Studienabbrüchen. In der Gesamtpopulation der Studie mit mindestens 1 Dosis der Studienmedikation war der Anteil der Therapieabbrüche im Kontrollarm mit 30 Kindern und Jugendlichen (42 %) deutlich höher als im Interventionsarm mit 17 Kindern und Jugendlichen (22 %). Bis auf 1 Patientin oder Patient im Kontrollarm brachen die Kinder und Jugendlichen nicht nur die Therapie, sondern auch die Teilnahme an der Studie ab. Darüber hinaus zogen 5 Kinder und Jugendliche im Kontrollarm und 1 im Interventionsarm die Einwilligung zur Teilnahme nach Kenntnis der Zuteilung zurück, bevor sie die 1. Dosis der Studienmedikation erhielten. Insgesamt brachen damit 45 % der randomisierten Kinder und Jugendlichen im Kontrollarm und 23 % im Interventionsarm die Therapie ab. Der häufigste Grund für einen Therapie- bzw. Studienabbruch war im Interventionsarm Abbruch wegen UE und im Kontrollarm eine zurückgezogene Einverständniserklärung. Für die relevante Teilpopulation macht der pU zwar keine Angaben zu Therapie- und Studienabbrüchen, da die relevante Teilpopulation 87 % der randomisierten Kinder und Jugendlichen umfasst bzw. 90 % der Gesamtpopulation der Studie, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielt, ist jedoch davon auszugehen, dass ähnlich hohe Anteile an Abbrüchen vorliegen.

Aus den hohen und zwischen den Studienarmen differentiell unterschiedlichen Anteilen der Kinder und Jugendlichen mit Abbruch der Therapie bzw. der Studie (etwa 20 % mehr Abbrüche für die Gesamtpopulation im Kontrollarm) können sich endpunktspezifisch potenziell Unterschiede in den Beobachtungsdauern ergeben. Der pU legt im Dossier keine Informationen zu Beobachtungsdauern je Endpunkt vor, sodass unklar bleibt, ob die Unterschiede in den Abbrüchen zu unterschiedlichen Beobachtungsdauern führen. Für die Gesamtpopulation der Studie mit mindestens 1 Dosis der Studienmedikation geht aus den Studienunterlagen hervor, dass im Kontrollarm 28 % der Kinder und Jugendlichen und im Interventionsarm 12 % die Studienmedikation für weniger als die Hälfte der vorgesehenen Behandlungsdauer erhielten, d. h. für maximal 48 von 96 Wochen. Im Mittel wurde die Studienmedikation für 84,4 Wochen im Interventionsarm und für 72,3 Wochen im

Kontrollarm verabreicht. Der Unterschied in den mittleren Dauern der Exposition mit der Studienmedikation zwischen den Studienarmen beträgt demnach 14,3 %.

Die Erhebung der Endpunkte in der Studie CONNECT war gemäß Studienplanung grundsätzlich auch nach Abbruch der Therapie vorgesehen, sofern die Kinder und Jugendlichen weiter an der Studie teilnahmen. Bis auf 1 Patientin oder Patient im Kontrollarm brachen die in die Studie eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen allerdings nicht nur die Therapie, sondern auch die Teilnahme an der Studie ab. Nach Studienabbruch war gemäß Studienplanung ausschließlich für unerwünschte Ereignisse (UEs) eine Nachbeobachtung von bis zu 4 Wochen vorgesehen. Die Beobachtung der Endpunkte in der Studie CONNECT war in der vorliegenden Datensituation damit an die Behandlungsdauer geknüpft. Deswegen 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.

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Dimethylfumarat vs. IFN-β 1a

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
CONNECT	ja	ja	nein	nein	ja	nein <sup>a</sup>	hoch
<p>a. Im Studienverlauf kam es bei einem hohen Anteil der Kinder und Jugendlichen der Gesamtpopulation der Studie zu <math>\geq 1</math> wichtigen Protokollverletzung mit teils hoher Differenz zwischen den Studienarmen für die einzelnen Kategorien (siehe Tabelle 18 in I Anhang B). Da 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, ergibt sich auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial.</p> <p>IFN: Interferon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie CONNECT als hoch eingestuft. Grund hierfür ist die hohe 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 (zur detaillierten Erläuterung siehe Textabschnitt Studiendurchführung [Protokollverletzungen] im vorliegenden Abschnitt oben).

Darüber hinaus bleibt unklar, ob das ITT-Prinzip für die vom pU vorgelegten Auswertungen zur Studie CONNECT adäquat umgesetzt wurde, da Kinder und Jugendliche mit Abbruch der Studie unmittelbar nach Randomisierung vor der 1. Dosis der Studienmedikation nicht berücksichtigt wurden (in der Gesamtpopulation 5 Kinder und Jugendliche im Kontrollarm und 1 im Interventionsarm). Es bleibt unklar, welchen Anteil der relevanten Teilpopulation dies betrifft. Bei der Einschätzung zum Anteil der Kinder und Jugendlichen mit fehlenden Werten wird deswegen grundsätzlich davon ausgegangen, dass potenziell 6 weitere Kinder und Jugendliche mit fehlenden Werten vorliegen (5 im Kontrollarm und 1 im Interventionsarm, siehe Abschnitt 14.2). Weitere Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 14.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse der Studie CONNECT geeignet, um auf den deutschen Versorgungskontext übertragen zu werden. Der Hauptteil der pädiatrischen Patientinnen und Patienten der Studie CONNECT stammt nach Angabe des pU aus Europa und die Studie wurde u. a. auch in 3 deutschen Studienzentren durchgeführt. Die Operationalisierungen der in der Studie erhobenen Endpunkte (z. B. Schübe und Behinderungsprogression) entsprechen nach Angabe des pU den in Deutschland üblichen Operationalisierungen. Nach eigener Angabe hat der pU die Patientencharakteristika Geschlecht und Alter der Studie mit publizierten Daten aus Deutschland sowie unterstützend mit internationalen Daten zu MS-Patientinnen und -Patienten verglichen. Hierzu verweist der pU auf [12,13]. Aus dem Vergleich schlussfolgert der pU, dass die in der Studie auftretende Altersverteilung epidemiologischen Untersuchungen entspreche, wonach das Auftreten von MS-Symptomen und die damit verbundene Diagnosestellung vor der Adoleszenz sehr selten sei und später stark ansteige. Daten zur Prävalenz der pädiatrischen MS in Deutschland zeigen nach Ansicht des pU zudem ein Geschlechterverhältnis, das dem der relevanten Teilpopulation entspreche.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

## I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
- Morbidität
  - bestätigte Krankheitsschübe (operationalisiert über die jährliche Schubrate)
  - bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert, bestätigt über einen Zeitraum von 24 Wochen)
  - Kognitive Funktion gemessen anhand des Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMT-R) und des Symbol Digit Modalities Test (SDMT)
  - Fatigue gemessen anhand der Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Multidimensional Fatigue Scale
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - gemessen anhand der PedsQL Quality of Life Scale
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende UEs (SUEs)
  - Abbruch wegen UEs
  - Gefäßerkrankungen (UE, Systemorganklasse [SOC])
  - Grippeähnliche Erkrankung (UE, bevorzugter Begriff [PT])
  - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE, SOC)
  - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE, SOC)
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Dimethylfumarat vs. IFN-β 1a

Studie	Endpunkte														
	Gesamtmortalität <sup>a</sup>	Bestätigte Krankheitsschübe <sup>b</sup>	Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert) <sup>c</sup>	Kognitive Funktion (BVMT-R, SDMT)	Fatigue (PedsQL Multidimensional Fatigue Scale)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Gefäßerkrankungen (UE, SOC)	Grippeähnliche Erkrankung (UE, PT)	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE, SOC)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE, SOC)	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE, SOC)	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (UE, SOC)	
CONNECT	ja	ja	ja	nein <sup>d</sup>	nein <sup>d</sup>	nein <sup>d</sup>	nein <sup>d</sup>	nein <sup>d</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	
<p>a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenden UEs.</p> <p>b. definiert als neue oder erneut aufgetretene neurologische Symptome, die nicht in Verbindung mit Fieber oder einer Infektion stehen, mindestens 24 Stunden anhalten und von neuen objektiven neurologischen Befunden nach Beurteilung durch den behandelnden Neurologen / die behandelnde Neurologin bestätigt werden; gemäß Angabe des pU in Modul 4 B des Dossiers erfolgte die Bestätigung durch einen untersuchenden Neurologen / eine untersuchende Neurologin, der / die gegenüber der Behandlung verblindet war; operationalisiert über die jährliche Schubrate</p> <p>c. definiert als ein Anstieg des EDSS-Wertes von mind. 1,5 Punkten auf der EDSS bei Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Score von 0,0 zu Studienbeginn; oder ein Anstieg von mind. 1,0 Punkt bei Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Score von <math>\geq 1,0</math> zu Studienbeginn; gemäß Angabe des pU in Modul 4 B des Dossiers erfolgte die Erhebung des EDSS durch einen untersuchenden Neurologen / eine untersuchende Neurologin oder eine zertifizierte EDSS-Bewerterin / einen zertifizierten EDSS-Bewerter, der / die gegenüber der Behandlung verblindet war; bestätigt über einen Zeitraum von 24 Wochen</p> <p>d. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Text</p> <p>BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised; EDSS: Expanded Disability Status Scale; IFN: Interferon; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>															

### **Bestätigte Krankheitsschübe**

Der pU zieht für seine Nutzenbewertung Ergebnisse zu mehreren Operationalisierungen für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe heran, darunter die jährliche Schubrate und die Zeit bis zum 1. Schub. Für die vorliegende Bewertung wird der Endpunkt operationalisiert über die jährliche Schubrate herangezogen. Die Zeit bis zum 1. Schub erlaubt keine Aussage zur Gesamtzahl der Schübe und ist zudem von der jährlichen Schubrate abhängig. Diese

Operationalisierung wird in der vorliegenden Nutzenbewertung daher nur ergänzend dargestellt.

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

Der pU zieht für seine Nutzenbewertung Ergebnisse zu mehreren Operationalisierungen für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression heran, darunter Ereigniszeitanalysen zur Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression, jeweils mit Bestätigung nach 12 bzw. 24 Wochen. Für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression werden die Ereigniszeitanalysen operationalisiert als Zeit bis zur Behinderungsprogression mit Bestätigung nach 24 Wochen herangezogen.

Neben Auswertungen zur bestätigten Behinderungsprogression zieht der pU für seine Bewertung auch Auswertungen zur bestätigten Behinderungsverbesserung (ebenfalls EDSS-basiert) heran, die gemäß Studienplanung nicht vorgesehen waren und vom pU post hoc für das Dossier erstellt wurden. Diese Auswertungen werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Der pU beschreibt selbst in Modul 4 B des Dossiers, dass eine Behinderung bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit MS in den ersten 10 Krankheitsjahren selten auftritt. In der Studie CONNECT wiesen drei Viertel der Kinder und Jugendlichen der relevanten Teilpopulation zu Studienbeginn einen EDSS von  $\leq 1,5$  auf, was dem Vorliegen von keiner Behinderung entspricht. Lediglich bei 6 Kindern und Jugendlichen lagen EDSS-Werte zu Studienbeginn von  $\geq 3,0$  vor, die das Vorliegen einer minimalen Behinderung überschreiten. Die Zeit seit dem Auftreten der ersten MS-Symptome lag für die relevante Teilpopulation im Mittel bei 1,2 bis 1,6 Jahren. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind Auswertungen zur bestätigten Behinderungsverbesserung daher nicht relevant.

### ***Kognitive Funktion (gemessen anhand BVMT-R bzw. SDMT)***

Der BVMT-R und der SDMT stellen jeweils Testmethoden dar, um bei Patientinnen und Patienten mit MS die kognitive Funktion zu bewerten. Beim BVMT-R wird den Patientinnen und Patienten für 10 Sekunden eine Vorlage mit 6 geometrischen Formen präsentiert, die aus dem Gedächtnis so genau wie möglich nachgezeichnet werden sollen. Es gibt insgesamt 3 Durchgänge (Lernversuch 1 bis 3), während derer die gleichen Formen gezeigt und nachgezeichnet werden. Anhand des korrekten Nachzeichnens sowie der korrekten Angabe der Position der Formen können bei jedem Lernversuch 0 bis 12 Punkte erzielt werden, wobei höhere Werte auf eine bessere kognitive Funktion hindeuten. Beim SDMT wird die Aufmerksamkeit und kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit der Patientinnen und Patienten mit MS anhand der Zuordnung von Zahlenwerten zu Symbolen gemessen. Die Anzahl der richtig zugeordneten Zahlenwerte zu den entsprechenden Symbolen entspricht der Gesamtpunktzahl. Höhere Werte deuten wie beim BVMT-R auf eine bessere kognitive Funktion hin.

Der pU legt in Modul 4 B des Dossiers für die kognitive Funktion erhoben mittels BVMT-R bzw. SDMT jeweils sowohl Responderanalysen zum Anteil der Kinder und Jugendlichen mit Verbesserung bzw. Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite als auch stetige Auswertungen zur Veränderung gegenüber Studienbeginn zu Woche 48 und 96 vor. Die Auswertungen sind aufgrund von Unsicherheiten bezüglich des Anteils fehlender Werte für die Nutzenbewertung jeweils nicht geeignet. Dies wird nachfolgend erläutert.

Die Erhebung der kognitiven Funktion mittels BVMT-R bzw. SDMT wurde in der Studie CONNECT erst mit Protokollversion 4 vom 08.02.2016 eingeführt, wobei die Genehmigung des Amendments nach Angabe des pU in Modul 4 B des Dossiers je nach Studienzentrum teilweise bis ins Jahr 2017 gedauert hat. Zu Studienbeginn lagen für beide Tests Erhebungen für 58 % der Kinder und Jugendlichen der relevanten Teilpopulation vor, für 42 % lag demnach keine Erhebung vor (zum Überblick der fehlenden und ersetzten Werte der beiden Tests siehe Tabelle 19 in I Anhang D). Der pU legt jedoch keine Angaben dazu vor, für wie viele der Kinder und Jugendlichen insgesamt eine Erhebung zu Studienbeginn hätte erfolgen sollen, d. h. wie viele Kinder und Jugendliche der relevanten Teilpopulation ab Protokollversion 4 in die Studie eingeschlossen wurden, bzw. für welchen Anteil keine Erhebung vorliegt, da sich die Genehmigung des Amendments verzögert hat. Daher bleibt unklar, welcher Anteil der fehlenden Werte zu Studienbeginn sich aus administrativen Gründen, d. h. aufgrund der späten bzw. verzögerten Einführung der Tests, bzw. welcher Anteil sich aus anderen, potenziell informativen Gründen ergibt. Aus dem Bewertungsbericht der europäischen Zulassungsbehörde geht hervor, dass 68 Kinder und Jugendliche randomisiert wurden, nachdem Protokollversion 5 vom 25.07.2017 fertiggestellt wurde [14]. Im Dossier liegen jedoch keine Angaben dazu vor, wie viele Kinder und Jugendliche ab Protokollversion 4 randomisiert wurden. Zudem liegen wie in Abschnitt I 3.2 beschrieben aufgrund der Unsicherheit bezüglich der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips potenziell bis zu 6 weitere Kinder und Jugendliche mit fehlenden Werten vor (5 im Kontrollarm und 1 im Interventionsarm). Auf Basis der vorliegenden Informationen lässt sich daher nicht beurteilen, ob die Ergebnisse trotz des hohen Anteils fehlender Werte noch interpretierbar sind.

In den Responderanalysen zum Anteil der Kinder und Jugendlichen mit Verbesserung bzw. Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite wurden Kinder und Jugendliche, für die ein Wert zu Studienbeginn aber keine Erhebung zu Woche 48 bzw. 96 vorlag, mittels Non-Responder-Imputation (NRI) ersetzt. Der Anteil der NRI-ersetzten Werte lag für die beiden Tests dabei zu Woche 48 bei bis zu 3 % und zu Woche 96 bei bis zu 16 %. Die etwa 42 % der Kinder und Jugendlichen der relevanten Teilpopulation ohne Wert zu Studienbeginn wurden in diesen Analysen jeweils nicht ersetzt (siehe Tabelle 19). Dabei bleibt wie oben beschrieben unklar, für wie viele der Kinder und Jugendlichen eine Erhebung zu Studienbeginn vorliegen sollte, sodass sich der Anteil der aus administrativen bzw. anderen Gründen fehlenden Werte nicht beurteilen lässt. Darüber hinaus ist die für die Responderanalysen verwendete

Ersetzungsstrategie der NRI in der vorliegenden Indikation nicht adäquat. Für Kinder und Jugendliche im vorliegenden Anwendungsgebiet ist sowohl eine Verschlechterung als auch eine Verbesserung der kognitiven Funktion möglich, die ggf. auch durch Entwicklungsprozesse bedingt sein kann. Die vom pU vorgelegten Responderanalysen sind für die Nutzenbewertung daher nicht geeignet.

Für die Auswertungen zur Veränderung gegenüber Studienbeginn erfolgte keine Ersetzung fehlender Werte. In diesen Auswertungen lag der Anteil der fehlenden Werte zu Woche 48 jeweils bei bis zu 45 % und zu Woche 96 bei bis zu 59 % der relevanten Teilpopulation (siehe Tabelle 19). Wie bereits oben beschrieben bleibt auch für die stetigen Auswertungen unklar, für wie viele der Kinder und Jugendlichen eine Erhebung zu Studienbeginn vorliegen sollte, sodass sich der Anteil der aus administrativen bzw. anderen Gründen fehlenden Werte nicht beurteilen lässt. Die stetigen Auswertungen sind aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte daher ebenfalls nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Unabhängig von den oben beschriebenen Unsicherheiten bleibt darüber hinaus unklar, ob die vom pU vorgelegten Auswertungen zum BVMT-R den vorgesehenen Auswertungen für diesen Test entsprechen. Für den BVMT-R legt der pU ausschließlich Auswertungen zu den 3 einzelnen Lernversuchen vor. In den vom pU vorgelegten Quellen zum BVMT-R werden jedoch auch Auswertungen über alle 3 Lernversuche beschrieben [15,16]. Da der pU keine Quelle vorlegt, in der die vorgesehenen Auswertungen zum BVMT-R beschrieben werden (wie z. B. das Manual), bleibt unklar, ob eine gemeinsame Auswertung über alle 3 Lernversuche ggf. vorzuziehen wäre.

### ***Fatigue und gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand PedsQL***

#### ***Multidimensional Fatigue Scale und PedsQL Quality of Life Scale)***

Der pU legt in Modul 4 B des Dossiers zu den Endpunkten Fatigue (PedsQL Multidimensional Fatigue Scale) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL Quality of Life Scale) jeweils Responderanalysen zum Anteil der Kinder und Jugendlichen mit Verbesserung bzw. Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite als auch stetige Auswertungen zur Veränderung gegenüber Studienbeginn zu Woche 24, 48, 72 und 96 vor. Die Auswertungen sind aufgrund eines hohen Anteils fehlender Werte für die Nutzenbewertung jeweils nicht geeignet. Dies wird nachfolgend erläutert.

In den Responderanalysen zum Anteil der Kinder und Jugendlichen mit Verbesserung bzw. Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite wurden Kinder und Jugendliche, für die ein Wert zu Studienbeginn aber keine Erhebung zu Woche 48, 72 bzw. 96 vorlag, mittels NRI ersetzt (zum Überblick der fehlenden und ersetzten Werte siehe Tabelle 19 in I Anhang D). Der Anteil der NRI-ersetzten Werte lag für die PedsQL Multidimensional Fatigue Scale dabei zu Woche 48 bei 13 %, zu Woche 72 bei 20 % und zu Woche 96 bei 25 % und für die PedsQL

Quality of Life Scale zu Woche 48 bei ca. 23 %, zu Woche 72 bei ca. 34 % und zu Woche 96 bei ca. 49 %. Für etwa 17 bis 19 % (je nach Skala) der Kinder und Jugendlichen ohne Wert zu Studienbeginn erfolgte auch in diesen Analysen keine Ersetzung. Wie oben für die Auswertungen zur kognitiven Funktion beschrieben, ist die für die Responderanalysen verwendete Ersetzungsstrategie der NRI in der vorliegenden Indikation jedoch auch für die Fatigue und die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht adäquat, da für Kinder und Jugendliche im vorliegenden Anwendungsgebiet sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung der Fatigue bzw. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität möglich ist. Die vom pU vorgelegten Responderanalysen sind für die Nutzenbewertung daher nicht geeignet.

Für die Auswertungen zur Veränderung gegenüber Studienbeginn erfolgte keine Ersetzung fehlender Werte. In diesen Auswertungen lag der Anteil der fehlenden Werte für die PedsQL Multidimensional Fatigue Scale zu Woche 48 bei 32 %, zu Woche 72 bei 39 % und zu Woche 96 bei 44 % und für die PedsQL Quality of Life Scale zu Woche 48 bei ca. 40 %, zu Woche 72 bei ca. 51 % und zu Woche 96 bei ca. 66 % (siehe Tabelle 19). Zudem liegen wie in Abschnitt I 3.2 beschrieben aufgrund der Unsicherheit bezüglich der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips potenziell 6 weitere Kinder und Jugendliche mit fehlenden Werten vor (5 im Kontrollarm und 1 im Interventionsarm). Diese Auswertungen sind somit aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte ebenfalls nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

### ***Nebenwirkungen***

#### *Auswertungen auf Basis des relativen Risikos*

In Modul 4 B des Dossiers legt der pU für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen für die relevante Teilpopulation Auswertungen auf Basis des RR vor. Wie in Abschnitt I 3.2 beschrieben ergibt sich aus unterschiedlichen Anteilen der Kinder und Jugendlichen mit Therapieabbruch für die Gesamtpopulation der Studie ein Unterschied in den mittleren Dauern der Exposition mit der Studienmedikation zwischen den Studienarmen von 14,3 %. Da die Beobachtung der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen an die Behandlungsdauer geknüpft war, wird davon ausgegangen, dass sich auch für die Beobachtungsdauer für diese Endpunkte ähnliche Unterschiede zwischen den Studienarmen ergeben. Der pU legt im Dossier 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 vom pU vorgelegten Auswertungen auf Basis von relativen Risiken (RRs) interpretierbar. Das Ausmaß der beobachteten Effekte für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen lässt sich aufgrund der verbleibenden Unsicherheit

bezüglich der endpunktspezifischen Beobachtungsdauern für die relevante Teilpopulation (fehlende Angaben) 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 (siehe Abschnitt I 4.2).

#### *SUEs und Abbruch wegen UEs*

In den vom pU in Modul 4 B des Dossiers vorgelegten Auswertungen zu den Endpunkten SUEs und Abbruch wegen UEs wurden neben therapiebezogenen UEs offensichtlich auch Ereignisse erfasst, die der Progression der Grunderkrankung zuzuordnen sind (multiple Sklerose Rezidiv, PT, siehe Tabelle 21 und Tabelle 22 in I Anhang E). Für eine adäquate Bewertung der Nebenwirkungen müssen die Gesamtraten der SUEs und der Abbrüche wegen UEs ohne erkrankungsbezogene Ereignisse ausgewertet werden. Die Gesamtraten der SUEs und der Abbrüche wegen UEs sind für die vorliegende Nutzenbewertung daher nicht geeignet.

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

Für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE), legt der pU in Modul 4 B des Dossiers ausschließlich Auswertungen für die Gesamtpopulation der Studie und keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor. Da die relevante Teilpopulation 90 % der Gesamtpopulation der Studie ausmacht, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielt, werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation näherungsweise für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

### **I 4.2 Verzerrungspotenzial**

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Dimethylfumarat vs. IFN-β 1a

Studie	Studien-ebene	Endpunkte													
		Gesamtmortalität <sup>a</sup>	Bestätigte Krankheitsschübe <sup>b</sup>	Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert) <sup>c</sup>	Kognitive Funktion (BVMT-R, SDMT)	Fatigue (PedsQL Multidimensional Fatigue Scale)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Gefäß Erkrankungen (UE, SOC)	Grippeähnliche Erkrankung (UE, PT)	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE, SOC)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE, SOC)	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE, SOC)	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (UE, SOC)
CONNECT	H	H <sup>d, e</sup>	H <sup>d, e</sup>	H <sup>d, e</sup>	– <sup>f</sup>	– <sup>f</sup>	– <sup>f</sup>	– <sup>f</sup>	– <sup>f</sup>	H <sup>d, e, g</sup>	H <sup>d, e, g</sup>	H <sup>d, e, g</sup>	H <sup>d, e</sup>	H <sup>d, e, g</sup>	H <sup>d, e, g</sup>
<p>a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenden UEs.</p> <p>b. definiert als neue oder erneut aufgetretene neurologische Symptome, die nicht in Verbindung mit Fieber oder einer Infektion stehen, mindestens 24 Stunden anhalten und von neuen objektiven neurologischen Befunden nach Beurteilung durch den behandelnden Neurologen / die behandelnde Neurologin bestätigt werden; gemäß Angabe des pU in Modul 4 B des Dossiers erfolgte die Bestätigung durch einen untersuchenden Neurologen / eine untersuchende Neurologin, der / die gegenüber der Behandlung verblindet war; operationalisiert über die jährliche Schubrate</p> <p>c. definiert als ein Anstieg des EDSS-Wertes von mind. 1,5 Punkten auf der EDSS bei Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Score von 0,0 zu Studienbeginn; oder ein Anstieg von mind. 1,0 Punkt bei Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Score von ≥ 1,0 zu Studienbeginn; gemäß Angabe des pU in Modul 4 B des Dossiers erfolgte die Erhebung des EDSS durch einen untersuchenden Neurologen / eine untersuchende Neurologin oder eine zertifizierte EDSS-Bewerterin / einen zertifizierten EDSS-Bewerter, der / die gegenüber der Behandlung verblindet war; bestätigt über einen Zeitraum von 24 Wochen</p> <p>d. endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial</p> <p>e. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen</p> <p>f. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>g. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung bzw. subjektivem Endpunkt</p> <p>BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised; EDSS: Expanded Disability Status Scale; H: hoch; IFN: Interferon; N: niedrig; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>															

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 (zur detaillierten Erläuterung siehe Abschnitt I 3.2). Daraus ergibt sich für die Ergebnisse zu allen Endpunkten der Studie ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial.

Wie in Abschnitt I 3.2 beschrieben liegen Unterschieden 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 (Details siehe Abschnitt I 4.1). Eine Einschätzung zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse entfällt daher für diese Endpunkte.

### **Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit**

Für die vom pU vorgelegte Teilpopulation der Studie CONNECT bleibt unklar, ob sie 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, bleibt dennoch unklar, ob die Ergebnisse dieser Population uneingeschränkt auf die Zielpopulation der nicht vorbehandelten und der vorbehandelten, nicht hochaktiv erkrankten Kinder und Jugendliche übertragbar sind (zur detaillierten Erläuterung siehe Abschnitt I 3.2). Zudem wird für die Studie CONNECT aufgrund einer hohen Anzahl an Protokollabweichungen das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als hoch angesehen, da unklar bleibt, ob sich die Abweichungen auf die Ergebnisse der Studie auswirken (zur detaillierten Erläuterung, siehe Abschnitt I 3.2). Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher insgesamt reduziert. Auf Basis der Studie CONNECT können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

### **I 4.3 Ergebnisse**

Tabelle 12, Tabelle 13 und Tabelle 14 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Dimethylfumarat mit IFN- $\beta$  1a bei Kindern und Jugendlichen ( $\geq 13$  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, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dimethylfumarat vs. IFN-β 1a (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dimethylfumarat		IFN-β 1a		Dimethylfumarat vs. IFN-β 1a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>CONNECT</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamt mortalität <sup>b</sup>	71	0 (0)	64	0 (0)	-
<b>Morbidität</b>					
kognitive Funktion					
BVMT-R			keine geeigneten Daten vorhanden <sup>c</sup>		
SDMT			keine geeigneten Daten vorhanden <sup>c</sup>		
Fatigue (PedsQL Multidimensional Fatigue Scale)			keine geeigneten Daten vorhanden <sup>c</sup>		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
PedsQL Quality of Life Scale			keine geeigneten Daten vorhanden <sup>c</sup>		
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	71	68 (96)	64	61 (95)	-
SUEs			keine geeigneten Daten vorhanden <sup>c</sup>		
Abbruch wegen UEs			keine geeigneten Daten vorhanden <sup>c</sup>		
Gefäßerkrankungen (UE, SOC) <sup>d</sup>	71	34 (48)	64	6 (9)	5,11 [2,30; 11,36]; <0,001
Grippeähnliche Erkrankung (UE, PT)	71	2 (3)	64	33 (52)	0,05 [0,01; 0,22]; <0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE, SOC) <sup>e</sup>	71	53 (75)	64	20 (31)	2,39 [1,62; 3,52]; <0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE, SOC) <sup>f</sup>	78	2 (3)	72	0 (0)	4,62 [0,23; 94,64] 0,223 <sup>g</sup>

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dimethylfumarat vs. IFN-β 1a (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dimethylfumarat		IFN-β 1a		Dimethylfumarat vs. IFN-β 1a RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Nebenwirkungen</b>					
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE, SOC) <sup>h</sup>	71	22 (31)	64	3 (5)	6,61 [2,08; 21,04]; 0,001
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (UE, SOC)	71	16 (23)	64	4 (6)	3,61 [1,27; 10,22]; 0,016
<p>a. KI und p-Wert nach Wald-Methode  b. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenden UEs.  c. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung  d. umfasst überwiegend die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Flush (PT) und Hitzewallung (PT)  e. umfasst überwiegend die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Abdominalschmerz (PT), Erbrechen (PT), Diarrhö (PT), Schmerzen im Oberbauch (PT) und Übelkeit (PT)  f. Keine Angaben zur relevanten Teilpopulation vorhanden; Angaben beziehen sich auf Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 10 bis &lt; 18 Jahre, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben.  g. eigene Berechnung von Effekt (wegen 0 Ereignissen in einem Studienarm mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen), KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [17])  h. umfasst überwiegend die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Ausschlag (PT) und Erythem (PT)</p> <p>BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised; IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten von ≥ 13 bis &lt; 18 Jahre, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, bestätigte Krankheitsschübe) – RCT, direkter Vergleich: Dimethylfumarat vs. IFN-β 1a

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dimethylfumarat			IFN-β 1a			Dimethylfumarat vs. IFN-β 1a
	N	n <sub>E</sub>	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	N	n <sub>E</sub>	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert
<b>CONNECT</b>							
<b>Morbidität</b>							
bestätigte Krankheitsschübe <sup>a, b</sup>							
jährliche Schubrate	70	32	0,22 [0,13; 0,37] <sup>c</sup>	64	52	0,60 [0,39; 0,92] <sup>c</sup>	0,37 [0,20; 0,68]; 0,002 <sup>c</sup>
<p>a. definiert als neue oder erneut aufgetretene neurologische Symptome, die nicht in Verbindung mit Fieber oder einer Infektion stehen, mindestens 24 Stunden anhalten und von neuen objektiven neurologischen Befunden nach Beurteilung durch den behandelnden Neurologen / die behandelnde Neurologin bestätigt werden</p> <p>b. Ein Patient aus dem Interventionsarm wurde aufgrund fehlender Angaben zu Schüben vor der Studie von den Analysen ausgeschlossen.</p> <p>c. Geschätzt unter Verwendung eines negativen binomialen Regressionsmodells, adjustiert für Schubrate zu Baseline (die Anzahl der Schübe in den 3 Jahren vor der Studie, geteilt durch 3), Altersgruppe und EDSS zu Baseline</p> <p>IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; N Anzahl Patientinnen und Patienten von ≥ 13 bis &lt; 18 Jahre, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben; n<sub>E</sub>: Anzahl Ereignisse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>							

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Dimethylfumarat vs. IFN-β 1a

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dimethylfumarat		IFN-β 1a		Dimethylfumarat vs. IFN-β 1a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
<b>CONNECT</b>					
<b>Morbidität</b>					
<i>bestätigte Krankheitsschübe<sup>a, b</sup></i>					
<i>Zeit bis zum 1. bestätigten Schub (ergänzend dargestellt)</i>	70	<i>n. e.</i> 20 (28)	64	94,4 [61,0; <i>n. b.</i> ] 29 (45)	0,42 [0,23; 0,77]; 0,005 <sup>c</sup>
bestätigte Behinderungs- progression (EDSS- basiert) <sup>d</sup>	71	<i>n. e.</i> 3 (4)	64	<i>n. e.</i> 4 (6)	0,58 [0,13; 2,65]; 0,485 <sup>c</sup>
<p>a. definiert als neue oder erneut aufgetretene neurologische Symptome, die nicht in Verbindung mit Fieber oder einer Infektion stehen, mindestens 24 Stunden anhalten und von neuen objektiven neurologischen Befunden nach Beurteilung durch den behandelnden Neurologen / die behandelnde Neurologin bestätigt werden</p> <p>b. Ein Patient aus dem Interventionsarm wurde aufgrund fehlender Angaben zu Schüben vor der Studie von den Analysen ausgeschlossen.</p> <p>c. Hazard Ratio berechnet anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells, adjustiert für Schubrate zu Baseline (die Anzahl der Schübe in den 3 Jahren vor der Studie, geteilt durch 3), Altersgruppe und EDSS zu Baseline</p> <p>d. Zeit bis zur erstmaligen bestätigten 24-Wochen-Behinderungsprogression; definiert als ein Anstieg des EDSS-Wertes von mind. 1,5 Punkten auf der EDSS bei Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Score von 0,0 zu Studienbeginn; oder ein Anstieg von mind. 1,0 Punkt bei Patientinnen und Patienten mit einem EDSS-Score von <math>\geq 1,0</math> zu Studienbeginn; bestätigt über einen Zeitraum von 24 Wochen</p> <p>IFN: Interferon; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten von <math>\geq 13</math> bis <math>&lt; 18</math> Jahre, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt I 4.2).

## **Mortalität**

### ***Gesamtmortalität***

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. 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 (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). 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 (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dimethylfumarat im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels PedsQL Quality of life Scale)***

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels PedsQL Quality of Life Scale) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). 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 (siehe I Anhang E) 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.

## **I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (13 bis 14 Jahre vs. 15 bis 17Jahre)

- Geschlecht (weiblich vs. männlich)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ( $p$ -Wert  $< 0,05$ ) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die Endpunkte, für die geeignete Daten vorliegen, wurde gemäß der beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation durch die Merkmale Alter oder Geschlecht identifiziert.

## **I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [18].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

#### **Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik**

Für den nachfolgenden Endpunkt zur Symptomatik geht aus dem Dossier nicht hervor, ob dieser schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist. Für diesen Endpunkt wird die Einordnung begründet.

#### ***Bestätigte Krankheitsschübe***

Für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben.

Insgesamt sind für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe 84 Ereignisse bei 49 Kindern und Jugendlichen aufgetreten. Der pU legt im Rahmen der Auswertungen zu UEs Daten zum PT multiple Sklerose Rezidiv vor, wobei er auch eine Einteilung nach Schweregrad vornimmt (leicht, moderat, schwer). Diese Einteilung ist für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht relevant, da die Abgrenzung der einzelnen Kategorien als nicht geeignet eingeschätzt wird. Dies ist insbesondere darin begründet, dass Auswirkungen auf das tägliche Leben der Kinder und Jugendlichen sowohl der Kategorie moderat als auch der Kategorie schwer zugeordnet wurden. Gemäß Angabe des pU in Modul 4 B des Dossiers wurden unter moderat dabei Auswirkungen auf die Leistungsfähigkeit und auf Aktivitäten des täglichen Lebens gefasst, während unter schwer erhebliche Auswirkungen auf das tägliche Leben erfasst wurden. Inwiefern dies voneinander abgegrenzt wurde, bleibt auf Basis der vorliegenden Informationen jedoch unklar. Zudem ergibt sich auf Basis dieser Einteilung ein Widerspruch zu den vorliegenden Angaben zu SUEs, die für das PT aufgetreten sind. Dies wird nachfolgend erläutert.

In der relevanten Teilpopulation kam es insgesamt bei 54 Kindern und Jugendlichen zu mindestens einem UE für das PT multiple Sklerose Rezidiv. Hiervon hatten nach der durch den pU vorgenommenen Einteilung 18 Kinder und Jugendliche mindestens ein leichtes UE, 32 mindestens ein moderates UE und 4 mindestens ein schweres UE. Aus den Angaben zu häufigen SUEs geht dagegen hervor, dass für das PT bei 27 der 54 Kinder und Jugendlichen mindestens ein SUE auftrat. Dabei bleibt unklar, zu welchem Anteil diese SUEs bestätigte Krankheitsschübe darstellen sowie welcher Anteil dieser SUEs innerhalb des Beobachtungszeitraums für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe auftrat (d. h. unter Behandlung exklusive der bis zu 4-wöchigen Nachbeobachtung). Für eine Einschätzung des Schweregrads des Endpunkts bestätigte Krankheitsschübe sind Angaben zum Anteil der Kinder und Jugendlichen mit mindestens einem SUE des PT notwendig, die unter der Behandlung auftraten. Vor dem Hintergrund der Diskrepanzen zur vom pU vorgelegten Einteilung nach Schweregrad sowie der unzureichenden Angaben zu SUEs für das PT multiple Sklerose Rezidiv wird der Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe der Endpunktkategorie nicht schwerwiegend / nicht schwer zugeordnet.

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dimethylfumarat vs. IFN-β 1a (mehreseitige Tabelle)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Dimethylfumarat vs. IFN-β 1a Median der Zeit bis zum Ereignis (Wochen) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. jährliche Rate Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % RR: -	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
bestätigte Krankheitsschübe	jährliche Rate: 0,22 vs. 0,60 Ratenverhältnis: 0,37 [0,20; 0,68] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>0</sub> < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,58 [0,13; 2,65] p = 0,485	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>kognitive Funktion</b>		
BVMT-R	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
SDMT	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue (PedsQL Multidimensional Fatigue Scale)	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
PedsQL Quality of Life Scale	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Gefäßerkrankungen (UE)	48 % vs. 9 % RR: 5,11 [2,30; 11,36] RR: 0,20 [0,09; 0,43] <sup>c</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar <sup>d</sup>

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dimethylfumarat vs. IFN-β 1a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Dimethylfumarat vs. IFN-β 1a Median der Zeit bis zum Ereignis (Wochen) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. jährliche Rate Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
Grippeähnliche Erkrankung (UE)	3 % vs. 52 % RR: 0,06 [0,01; 0,22] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar <sup>d</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE)	75 % vs. 31 % RR: 2,39 [1,62; 3,52] RR: 0,42 [0,28; 0,62] <sup>c</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar <sup>d</sup>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE) <sup>e</sup>	3 % vs. 0 % RR: 4,62 [0,23; 94,64] p = 0,223	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE)	31 % vs. 5 % RR: 6,61 [2,08; 21,04] RR: 0,15 [0,05; 0,48] <sup>c</sup> p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar <sup>d</sup>
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (UE)	23 % vs. 6 % RR: 3,61 [1,27; 10,22] RR: 0,28 [0,10; 0,79] <sup>c</sup> p = 0,016 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar <sup>d</sup>
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>d. Das Ausmaß der beobachteten Effekte lässt sich für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der endpunktspezifischen Beobachtungsdauern für die relevante Teilpopulation nicht quantifizieren (zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1).</p> <p>e. keine Angaben zur relevanten Teilpopulation vorhanden; Angaben beziehen sich auf Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 10 bis &lt; 18 Jahre, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben</p> <p>BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised; IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; obere Grenze des Konfidenzintervalls; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

## I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dimethylfumarat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Positive Effekte	Negative Effekte
Morbidität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bestätigte Krankheitsschübe: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul>	–
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ grippeähnliche Erkrankung (UE): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar</li> </ul>	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gefäßerkrankungen (UE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar</li> <li>▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar</li> <li>▪ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar</li> <li>▪ Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (UE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar</li> </ul>
Für die Endpunkte kognitive Funktion, Fatigue, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, SUEs und Abbruch wegen UEs liegen keine geeigneten Daten vor.	
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich positive Effekte von Dimethylfumarat gegenüber IFN-β 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 (zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1). 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-β 1a.

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Dimethylfumarat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: Dimethylfumarat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Jugendliche (≥ 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-β 1a</b> oder IFN-β 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>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf den Ergebnissen der Studie CONNECT einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Dimethylfumarat gegenüber IFN-β 1a ableitet.

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

## I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine vorläufige Aussetzung des Verfahrens der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu Dimethylfumarat (neues Anwendungsgebiet: schubförmig remittierende Multiple Sklerose, 13 – 17 Jahre) [online]. 2022 [Zugriff: 20.09.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5472/2022-06-16\\_AM-RL-XII\\_Dimethylfumarat\\_Aussetzung\\_D-829.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5472/2022-06-16_AM-RL-XII_Dimethylfumarat_Aussetzung_D-829.pdf).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine vorläufige Aussetzung des Verfahrens der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu Dimethylfumarat (neues Anwendungsgebiet: schubförmig remittierende Multiple Sklerose, 13 – 17 Jahre) [online]. 2022 [Zugriff: 20.09.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8581/2022-06-16\\_AM-RL-XII\\_Dimethylfumarat\\_Aussetzung\\_D-829\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8581/2022-06-16_AM-RL-XII_Dimethylfumarat_Aussetzung_D-829_TrG.pdf).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Wiederaufnahme eines Verfahrens zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu Dimethylfumarat (neues Anwendungsgebiet: schubförmig remittierende Multiple Sklerose, 13 – 17 Jahre) [online]. 2023 [Zugriff: 20.09.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6075/2023-07-06\\_AM-RL-XII\\_Dimethylfumarat\\_D-829\\_Wiederaufnahme\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6075/2023-07-06_AM-RL-XII_Dimethylfumarat_D-829_Wiederaufnahme_BAnz.pdf).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Wiederaufnahme des Verfahrens der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu Dimethylfumarat (neues Anwendungsgebiet: schubförmig remittierende Multiple Sklerose, 13 – 17 Jahre) [online]. 2023 [Zugriff: 20.09.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9617/2023-07-06\\_AM-RL-XII\\_Dimethylfumarat\\_D-829\\_Wiederaufnahme\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9617/2023-07-06_AM-RL-XII_Dimethylfumarat_D-829_Wiederaufnahme_TrG.pdf).
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
6. Biogen. Open-Label, Randomized, Multicenter, Multiple-Dose, Active-Controlled, Parallel-Group, Efficacy and Safety Study of BG00012 in Children From 10 to Less Than 18 Years of Age With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, With Optional Open-Label Extension; study 109MS306; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.
7. Biogen. Phase 3 Efficacy and Safety Study of BG00012 in Pediatric Subjects With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) (CONNECT) [online]. 2023 [Zugriff: 02.08.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02283853>.

8. Biogen Idec Research. Open-Label, Randomized, Multicenter, Multiple-Dose, Active Controlled, Parallel-Group, Efficacy and Safety Study of BG00012 in Children From 10 to Less Than 18 Years of Age With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, With Optional Open-Label Extension [online]. [Zugriff: 02.08.2023]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002318-11/DE>.
9. Vermersch P, Scaramozza M, Levin S et al. Effect of Dimethyl Fumarate vs Interferon beta-1a in Patients With Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: The CONNECT Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open 2022; 5(9): e2230439. <https://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.30439>.
10. Biogen Netherlands. Fachinformation Tecfidera™ 120 mg/240 mg magensaftresistente Hartkapseln (Stand Mai 2022). 2022.
11. Biogen. AVONEX 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 15.09.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
12. Blaschek DA, Müller-Felber PDW, Heinen UDF et al. S1-Leitlinie: Pädiatrische Multiple Sklerose. 2017.
13. Frahm N, Peters M, Bätzing J et al. Prevalence of pediatric multiple sclerosis in Germany: A nationwide population-based analysis. Eur J Neurol 2021; 28(9): 3173-3176. <https://dx.doi.org/10.1111/ene.15015>.
14. European Medicines Agency. TECFIDERA; Assessment report [online]. 2022 [Zugriff: 10.07.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/tecfidera-h-c-2601-ii-0073-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/tecfidera-h-c-2601-ii-0073-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
15. Benedict RHB, Amato MP, Boringa J et al. Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation. BMC Neurol 2012; 12(1): 1-7.
16. Smerbeck AM, Parrish J, Yeh EA et al. Regression-Based Pediatric Norms for the Brief Visuospatial Memory Test – Revised and the Symbol Digit Modalities Test. Clin Neuropsychol 2011; 25(3): 402-412. <https://dx.doi.org/10.1080/13854046.2011.554445>.
17. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### *Suche zu Dimethylfumarat*

##### **1. ClinicalTrials.gov**

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://classic.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
multiple sclerosis AND ( dimethyl fumarate OR BG-00012 OR FAG-201 )

##### **2. EU Clinical Trials Register**

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
(multiple sclerosis) AND ((dimethyl fumarate) OR BG-00012 OR BG00012 OR (BG 00012) OR FAG-201 OR FAG201 OR (FAG 201))

##### **3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
(multiple sclerosis) AND (dimethyl fumarate OR BG-00012 OR BG00012 OR BG 00012 OR FAG-201 OR FAG201 OR FAG 201)

**I Anhang B Protokollverletzungen in der Studie CONNECT**

Tabelle 18: Überblick über Protokollverletzungen in der Gesamtpopulation der Studie CONNECT

<b>Protokollverletzung Kategorie<sup>a</sup></b>	<b>Dimethylfumarat (N = 72)</b>	<b>IFN-β 1a (N = 78)</b>
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 wichtigen Protokollverletzung, n (%)	66 (85)	60 (83)
Study procedures criteria	40 (51)	44 (61)
Informed consent	35 (45)	20 (28)
IP Compliance	33(42)	12(17)
Laboratory assessment criteria	19 (24)	24 (33)
Visit schedule criteria	12 (15)	13 (18)
Administrative criteria	10 (13)	9 (13)
Efficacy Criteria	7 (9)	9 (13)
Eligibility and Entry Criteria	8 (10)	4 (6)
Concomitant Medication Criteria	7 (9)	3 (4)
Serious adverse event criteria	5 (6)	5 (7)
Other criteria	6 (8)	3 (4)
Source document criteria	4 (5)	4 (6)
RA or CEC approvals criteria	2 (3)	2 (3)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 wichtigen, durch Maßnahmen im Rahmen der COVID-19-Pandemie bedingten Protokollverletzung, n (%)	7 (9)	3 (4)
Study procedures criteria	4 (5)	1 (1)
Visit schedule criteria	3 (4)	2 (3)
Laboratory assessment criteria	2 (3)	0 (0)
a. Bezeichnungen der Kategorien ohne Anpassung aus den Studienunterlagen übernommen		
COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; N: Anzahl Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie		

### I Anhang C Kaplan-Meier-Kurven

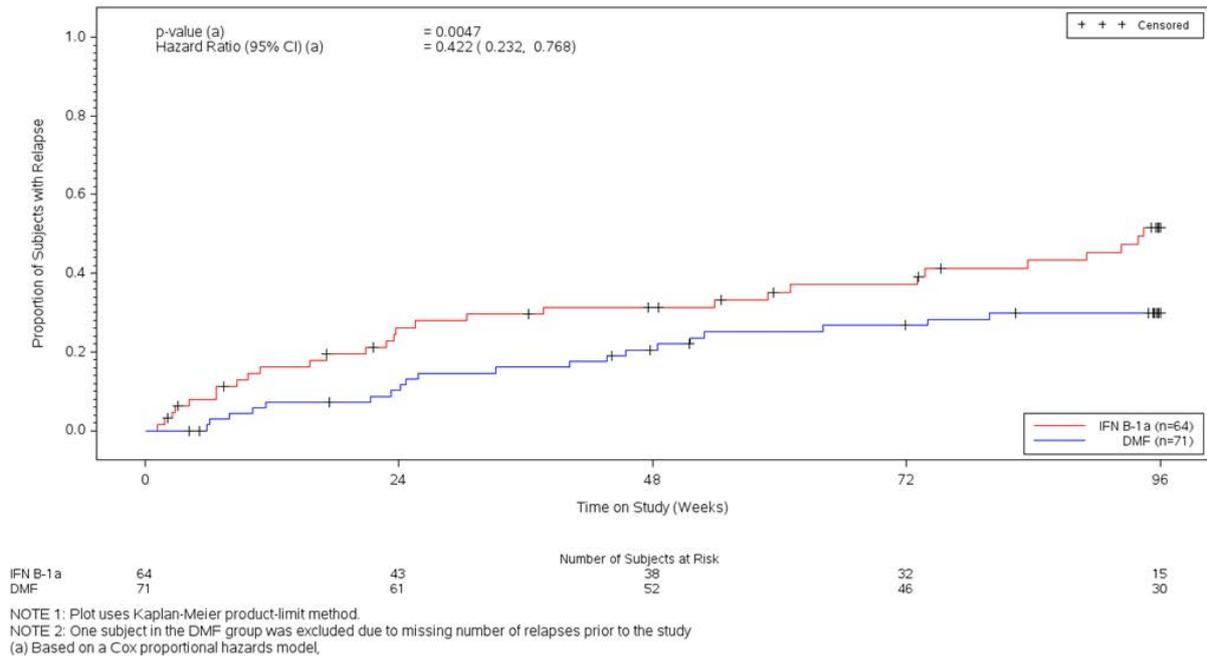


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum 1. bestätigten Schub in der Studie CONNECT

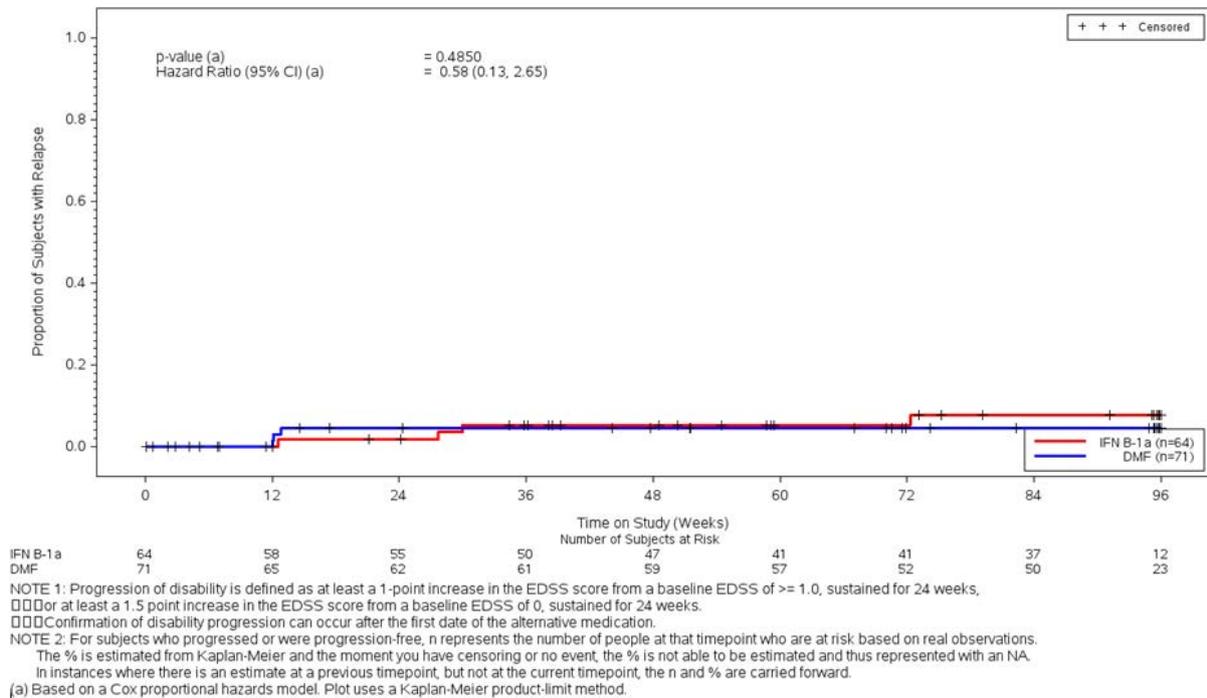


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-basiert, bestätigt über einen Zeitraum von 24 Wochen)

**I Anhang D Fehlende und ersetzte Werte in der Studie CONNECT**

Tabelle 19: Überblick über fehlende und ersetzte Werte bei Auswertungen einzelner Endpunkte der Studie CONNECT (mehrseitige Tabelle)

<b>Endpunkt</b> <b>Kategorie</b> <b>Analyse</b> <b>Auswertungszeitpunkt</b>	<b>Dimethylfumarat</b> <b>(N = 71)</b>	<b>IFN-β 1a</b> <b>(N = 64)</b>	<b>Insgesamt</b> <b>(N = 135)</b>
<b>kognitive Funktion (BVMT-R)<sup>a</sup></b>			
Patientinnen und Patienten mit Wert zu Studienbeginn, n (%)	41 (58)	37 (58)	78 (58)
Patientinnen und Patienten, die nicht in die Analysen eingehen, n (%)			
stetige Auswertungen			
Woche 48	34 (48)	27 (42)	61 (45)
Woche 96	40 (56)	39 (61)	79 (59)
Responderanalysen			
Woche 48	30 (42)	27 (42)	57 (42)
Woche 96	30 (42)	27 (42)	57 (42)
Patientinnen und Patienten mit Non-Responder-Imputation, n (%)			
Responderanalysen			
Woche 48	4 (6)	0 (0)	4 (3)
Woche 96	10 (14)	12 (19)	22 (16)
<b>kognitive Funktion (SDMT)</b>			
Patientinnen und Patienten mit Wert zu Studienbeginn, n (%)	42 (59)	37 (58)	79 (59)
Patientinnen und Patienten, die nicht in die Analysen eingehen, n (%)			
stetige Auswertungen			
Woche 48	32 (45)	27 (42)	59 (44)
Woche 96	38 (54)	38 (59)	76 (56)
Responderanalysen			
Woche 48	29 (41)	27 (42)	56 (41)
Woche 96	29 (41)	27 (42)	56 (41)
Patientinnen und Patienten mit Non-Responder-Imputation, n (%)			
Responderanalysen			
Woche 48	3(4)	0 (0)	3 (2)
Woche 96	9 (13)	11 (17)	20 (15)

Tabelle 19: Überblick über fehlende und ersetzte Werte bei Auswertungen einzelner Endpunkte der Studie CONNECT (mehrseitige Tabelle)

<b>Endpunkt Kategorie Analyse Auswertungszeitpunkt</b>	<b>Dimethylfumarat (N = 71)</b>	<b>IFN-β 1a (N = 64)</b>	<b>Insgesamt (N = 135)</b>
<b>Fatigue (PedsQL Multidimensional Fatigue Scale)<sup>b</sup></b>			
Patientinnen und Patienten mit Wert zu Studienbeginn, n (%)	56 (79)	54 (84)	110 (81)
Patientinnen und Patienten, die nicht in die Analysen eingehen, n (%)			
stetige Auswertungen			
Woche 48	22 (31)	21 (33)	43 (32)
Woche 72	23 (32)	29 (45)	52 (39)
Woche 96	29 (41)	30 (47)	59 (44)
Responderanalysen			
Woche 48	15 (21)	10 (16)	25 (19)
Woche 72	15 (21)	10 (16)	25 (19)
Woche 96	15 (21)	10 (16)	25 (19)
Patientinnen und Patienten mit Non-Responder-Imputation, n (%)			
Responderanalysen			
Woche 48	7 (10)	11 (17)	18 (13)
Woche 72	8 (11)	19 (30)	27 (20)
Woche 96	14 (20)	20 (31)	34 (25)
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL Quality of Life Scale)<sup>c</sup></b>			
Patientinnen und Patienten mit Wert zu Studienbeginn, n (%)	56 (79)	56 (88)	112 (83)
Patientinnen und Patienten, die nicht in die Analysen eingehen, n (%)			
stetige Auswertungen			
Woche 48	31 (44)	23 (36)	54 (40)
Woche 72	35 (49)	34 (53)	69 (51)
Woche 96	47 (66)	42 (66)	89 (66)
Responderanalysen			
Woche 48	15 (21)	8 (13)	23 (17)
Woche 72	15 (21)	8 (13)	23 (17)
Woche 96	15 (21)	8 (13)	23 (17)

Tabelle 19: Überblick über fehlende und ersetzte Werte bei Auswertungen einzelner Endpunkte der Studie CONNECT (mehrseitige Tabelle)

<b>Endpunkt</b> <b>Kategorie</b> <b>Analyse</b> <b>Auswertungszeitpunkt</b>	<b>Dimethylfumarat</b> <b>(N = 71)</b>	<b>IFN-β 1a</b> <b>(N = 64)</b>	<b>Insgesamt</b> <b>(N = 135)</b>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL Quality of Life Scale) <sup>c</sup>			
Patientinnen und Patienten mit Non-Responder-Imputation, n (%)			
Responderanalysen			
Woche 48	16 (23)	15 (23)	31 (23)
Woche 72	20 (28)	26 (41)	46 (34)
Woche 96	32 (45)	34 (53)	66 (49)
<p>a. Anzahl fehlender Werte bezieht sich auf die Lernversuche 1 bis 3</p> <p>b. Anzahl fehlender Werte für die Skalen allgemeine Fatigue, Fatigue bezogen auf Schlaf / Ruhe und kognitive Fatigue</p> <p>c. Anzahl fehlender Werte für die Skalen physische Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion. Für die Skala schulische Funktion weicht die Anzahl der fehlenden Werte in den Auswertungen ggf. um 1 Patientin oder Patient ab.</p> <p>N: Anzahl Patientinnen und Patienten von ≥ 13 bis &lt; 18 Jahre, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SDMT: Symbol Digit Modalities Test</p>			

## I Anhang E Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtrate SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 20: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Dimethylfumarat vs. IFN-β 1a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dimethylfumarat N = 71	IFN-β 1a N = 64
<b>SOC<sup>b</sup></b>		
<b>PT<sup>b</sup></b>		
<b>CONNECT</b>		
<b>Gesamtrate UEs<sup>c</sup></b>	68 (96)	61 (95)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	53 (75)	20 (31)
Abdominalschmerz	28 (39)	5 (8)
Erbrechen	16 (23)	5 (8)
Diarrhoe	14 (20)	4 (6)
Schmerzen Oberbauch	12 (17)	1 (2)
Übelkeit	11 (15)	5 (8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	44 (62)	33 (52)
Nasopharyngitis	16 (23)	9 (14)
Gastroenteritis	10 (14)	5 (8)
Infektionen der oberen Atemwege	9 (13)	3 (5)
Erkrankungen des Nervensystems	43 (61)	47 (73)
Multiple Sklerose Rezidiv	22 (31)	32 (50)
Kopfschmerzen	19 (27)	25 (39)
Gefäßerkrankungen	34 (48)	6 (9)
Flush	28 (39)	1 (2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	23 (32)	8 (13)
Schmerzen im Oropharynx	12 (17)	4 (6)
Husten	10 (14)	2 (3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	22 (31)	3 (5)
Ausschlag	9 (13)	1 (2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17 (24)	49 (77)
Fieber	5 (7)	14 (22)
Grippeähnliche Erkrankung	2 (3)	33 (52)
Ermüdung	1 (1)	7 (11)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	17 (24)	23 (36)
Schmerz in einer Extremität	3 (4)	7 (11)
Myalgie	1 (1)	8 (13)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	16 (23)	4 (6)
Augenerkrankungen	13 (18)	9 (14)

Tabelle 20: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Dimethylfumarat vs. IFN-β 1a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dimethylfumarat N = 71	IFN-β 1a N = 64
SOc <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	12 (17)	7 (11)
Dysmenorrhoe	11 (15)	5 (8)
Psychiatrische Erkrankungen	10 (14)	9 (14)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen c. Ereignisse, die ab dem Tag der 1. Dosis der Studienmedikation bis zur Sicherheits-Follow-up-Visite auftraten IFN: Interferon; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten von ≥ 13 bis < 18 Jahre, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 21: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Dimethylfumarat vs. IFN-β 1a

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dimethylfumarat N = 71	IFN-β 1a N = 64
SOc <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>		
<b>CONNECT</b>		
Gesamtrate SUEs <sup>c</sup>	14 (20)	20 (31)
Erkrankungen des Nervensystems	13 (18)	18 (28)
Multiple Sklerose Rezidiv	10 (14)	17 (27)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen c. Ereignisse, die ab dem Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zur Sicherheits-Follow-up-Visite auftraten IFN: Interferon; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten von ≥ 13 bis < 18 Jahre, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Abbruch wegen UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Dimethylfumarat vs. IFN-β 1a

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dimethylfumarat N = 71	IFN-β 1a N = 64
<b>SOC<sup>a</sup></b>		
<b>PT<sup>a</sup></b>		
<b>CONNECT</b>		
<b>Gesamtrate Abbruch wegen UEs</b>	5 (7)	8 (13)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	1 (2)
Erbrechen	0 (0)	1 (2)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (3)	5 (8)
Multiple Sklerose Rezidiv	2 (3)	3 (5)
Kopfschmerzen	0 (0)	1 (2)
Tremor	0 (0)	1 (2)
Gefäßerkrankungen	2 (3)	0 (0)
Flush	2 (3)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	2 (3)
Grippeähnliche Erkrankung	0 (0)	1 (2)
Asthenie	0 (0)	1 (2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (1)	0 (0)
Gliederbeschwerden	1 (1)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	1 (2)
Stimmungsänderung	0 (0)	1 (2)
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0)	1 (2)
Hepatozelluläre Schädigung	0 (0)	1 (2)
a. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen		
IFN: Interferon; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N Anzahl Patientinnen und Patienten von ≥ 13 bis < 18 Jahre, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

## I Anhang F Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

### **„1.9 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Die nachfolgenden Informationen bezüglich der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation des Arzneimittels Tecfidera™ entnommen.*

#### **Dosierung und Art der Anwendung**

*Die Behandlung sollte unter Aufsicht eines Arztes eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung von Multipler Sklerose besitzt.*

#### Dosierung

*Die Anfangsdosis beträgt 120 mg zweimal täglich. Nach 7 Tagen sollte die Dosis auf die empfohlene Erhaltungsdosis von 240 mg zweimal täglich erhöht werden (siehe Abschnitt 4.4).*

*Wenn der Patient die Einnahme einer Dosis versäumt hat, darf nicht die doppelte Dosis eingenommen werden. Der Patient darf nur dann die versäumte Dosis nachträglich einnehmen, wenn zwischen den Einnahmen ein zeitlicher Abstand von 4 Stunden liegt. Ansonsten sollte der Patient bis zur nächsten geplanten Dosisaufnahme warten.*

*Eine vorübergehende Dosisreduktion auf 120 mg zweimal täglich kann das Auftreten von Hitzegefühl und gastrointestinalen Nebenwirkungen reduzieren. Die empfohlene Erhaltungsdosis von 240 mg zweimal täglich sollte innerhalb eines Monats wiederaufgenommen werden.*

*Tecfidera sollte zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Für die Patienten, die unter Hitzegefühl oder gastrointestinalen Nebenwirkungen leiden, kann die Einnahme von Tecfidera zusammen mit einer Mahlzeit die Verträglichkeit verbessern (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8).*

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Menschen*

*Klinische Studien zu Tecfidera umfassten eine begrenzte Anzahl von Patienten im Alter von 55 Jahren und älter und schlossen keine ausreichende Anzahl von Patienten im Alter von*

*65 Jahren und älter ein, um feststellen zu können, ob diese anders als jüngere Patienten auf das Arzneimittel reagieren (siehe Abschnitt 5.2). Aufgrund der Wirkungsweise des Wirkstoffs gibt es keine theoretische Begründung für eine erforderliche Dosisanpassung bei älteren Patienten.*

#### *Nieren- und Leberfunktionsstörungen*

*Tecfidera wurde bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Auf der Grundlage klinischer Pharmakologiestudien sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei der Behandlung von Patienten mit schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist Vorsicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.4).*

#### *Kinder und Jugendliche*

*Die Dosierung ist bei erwachsenen Patienten sowie bei Kindern und Jugendlichen ab 13 Jahren gleich.*

*Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben.*

*Für Kinder im Alter von 10 - 12 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor.*

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tecfidera bei Kindern unter 10 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.*

#### *Art der Anwendung*

*Zum Einnehmen.*

*Die Kapsel muss im Ganzen geschluckt werden. Die Kapsel oder ihr Inhalt darf nicht zerdrückt, geteilt, aufgelöst, gelutscht oder gekaut werden, da der magensaftresistente Überzug der Mikrotabletten eine Reizung des Magens verhindert.*

#### ***Gegenanzeigen***

*Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.*

*Vermutete oder bestätigte progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML).*

## **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Blut-/Laboruntersuchungen

*In klinischen Studien wurden bei Patienten, die mit Dimethylfumarat behandelt wurden, Veränderungen der Laborwerte der Niere beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die klinische Bedeutung dieser Veränderungen ist nicht bekannt. Es wird empfohlen, die Nierenfunktion (z. B. Kreatinin, Blut-Harnstoff-Stickstoff und Urintest) vor Behandlungsbeginn, sowie nach einer Behandlungsdauer von 3 und 6 Monaten, danach alle 6 bis 12 Monate und wenn klinisch indiziert, zu überprüfen.*

*Die Behandlung mit Dimethylfumarat kann zu einem arzneimittelbedingtem Leberschaden, einschließlich eines Leberenzymanstiegs ( $\geq 3$  des oberen Normwerts (ULN)) und eines Anstiegs des Gesamtbilirubinspiegels ( $\geq 2$  ULN), führen. Das Eintreten der Leberschädigung kann unmittelbar, nach mehreren Wochen oder später sein. Nach Absetzen der Behandlung wurde ein Rückgang der Nebenwirkungen beobachtet. Eine Überprüfung der Aminotransferasen im Serum (z. B. Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST)) und des Gesamtbilirubinspiegels wird vor Behandlungsbeginn sowie während der Behandlung, wenn klinisch indiziert, empfohlen.*

*Patienten, die mit Tecfidera behandelt werden, können eine Lymphopenie entwickeln (siehe Abschnitt 4.8). Vor der Einleitung einer Behandlung mit Tecfidera muss ein aktuelles großes Blutbild, einschließlich Lymphozyten, bestimmt werden.*

*Falls die Lymphozytenzahl unterhalb der Norm liegt, sollte vor Einleitung einer Therapie mit Tecfidera eine umfassende Abklärung möglicher Ursachen durchgeführt werden. Dimethylfumarat wurde bei Patienten mit vorbestehender niedriger Lymphozytenzahl nicht untersucht und bei der Behandlung dieser Patienten ist Vorsicht geboten. Tecfidera darf nicht bei Patienten mit schwerer Lymphopenie (Lymphozytenwerte  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) angewendet werden.*

*Nach Beginn der Therapie muss alle 3 Monate ein großes Blutbild, einschließlich Lymphozyten, bestimmt werden.*

*Erhöhte Wachsamkeit aufgrund eines erhöhten Risikos für eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) ist bei Patienten mit Lymphopenie angeraten, und zwar wie folgt:*

- *Bei Patienten mit anhaltender schwerer Lymphopenie (Lymphozytenzahl  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten sollte Tecfidera aufgrund eines erhöhten PML-Risikos abgesetzt werden.*

- *Bei Patienten mit anhaltender mäßiger Reduktion der absoluten Lymphozytenwerte von  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  bis  $< 0,8 \times 10^9/l$  über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten sollten Nutzen und Risiko der Tecfidera-Behandlung erneut überprüft werden.*
- *Bei Patienten mit Lymphozytenwerten unterhalb der unteren Normgrenze (Lower Limit of Normal; LLN) gemäß dem Referenzbereich des untersuchenden Labors wird eine regelmäßige Kontrolle der absoluten Lymphozytenzahlen empfohlen. Zusätzliche Faktoren, die das individuelle PML-Risiko erhöhen könnten, sollten berücksichtigt werden (siehe Unterabschnitt über PML unten).*

*Die Lymphozytenwerte sollten bis zur Normalisierung beobachtet werden (siehe Abschnitt 5.1). Nach Normalisierung und falls alternative Behandlungsoptionen nicht zur Verfügung stehen, sollten Entscheidungen bzgl. eines möglichen erneuten Behandlungsbeginns mit Tecfidera nach Absetzen der Therapie nach einer klinischen Beurteilung getroffen werden.*

#### *Magnetresonanztomographie (MRT)*

*Vor Einleitung der Therapie mit Tecfidera sollte eine Ausgangs-MRT-Untersuchung (i. d. R. innerhalb von 3 Monaten) als Referenz vorliegen. Die Notwendigkeit weiterer MRT-Untersuchungen sollte gemäß nationaler und lokaler Empfehlungen in Betracht gezogen werden. Im Rahmen einer erhöhten Wachsamkeit kann die MRT-Bildgebung bei Patienten, bei denen ein erhöhtes Risiko in Bezug auf eine PML vermutet wird, in Betracht gezogen werden. Liegt ein klinischer Verdacht auf PML vor, so sollte unverzüglich eine MRT-Untersuchung zu diagnostischen Zwecken durchgeführt werden.*

#### *Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)*

*Bei mit Tecfidera behandelten Patienten wurden Fälle von PML gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). PML ist eine durch das John-Cunningham-Virus (JCV) hervorgerufene opportunistische Infektion, die tödlich verlaufen oder zu schwerer Behinderung führen kann.*

*Fälle von PML sind unter Dimethylfumarat und anderen Fumarat-haltigen Arzneimitteln im Rahmen einer Lymphopenie (Lymphozytenwerte unterhalb der unteren Normgrenze) aufgetreten. Eine anhaltende mäßige bis schwere Lymphopenie scheint das PML-Risiko unter Tecfidera zu erhöhen, doch auch bei Patienten mit leichter Lymphopenie kann das Risiko nicht ausgeschlossen werden.*

*Weitere Faktoren, die im Rahmen einer Lymphopenie möglicherweise zu einem erhöhten PML-Risiko beitragen, sind u. a.:*

- *Die Dauer der Tecfidera-Therapie. Die PML-Fälle traten nach ca. 1 bis 5 Jahren der Behandlung auf, obwohl der genaue Zusammenhang mit der Behandlungsdauer unbekannt ist.*
- *Eine deutliche Abnahme der CD4<sup>+</sup>- und insbesondere der CD8<sup>+</sup>-T-Zellzahlen, die eine wichtige Rolle bei der Immunabwehr spielen (siehe Abschnitt 4.8) und*
- *eine vorherige immunsuppressive oder immunmodulierende Therapie (siehe unten).*

*Ärzte sollten ihre Patienten beurteilen, um festzustellen, ob die Symptome auf eine neurologische Dysfunktion hinweisen, und wenn ja, ob diese Symptome typisch für eine MS sind oder möglicherweise auf eine PML hindeuten.*

*Bei den ersten Anzeichen oder Symptomen, die auf eine PML hindeuten, ist Tecfidera abzusetzen und entsprechende diagnostische Untersuchungen sind durchzuführen, einschließlich Nachweis von JCV-DNA in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) mittels quantitativer Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Die Symptome einer PML können denen eines MS-Schubs ähneln. Die typischen mit einer PML assoziierten Symptome sind vielfältig, schreiten im Laufe von Tagen bis Wochen fort und umfassen eine progrediente Schwäche einer Körperhälfte oder Schwerfälligkeit von Gliedmaßen, Sehstörungen, Veränderungen des Denkens, des Gedächtnisses und der Orientierung, die zu Verwirrtheit und Persönlichkeitsveränderungen führen. Ärzte sollten besonders auf Symptome achten, die auf eine PML hindeuten und vom Patienten eventuell nicht wahrgenommen werden. Außerdem sollten die Patienten angehalten werden, ihre Partner oder Betreuungspersonen über ihre Behandlung zu informieren, da diese Symptome wahrnehmen könnten, die vom Patienten nicht bemerkt werden.*

*PML kann nur bei Vorliegen einer JCV-Infektion auftreten. Es ist zu berücksichtigen, dass der Einfluss einer Lymphopenie auf die Genauigkeit von anti-JCV-Antikörpertests vom Serum bei mit Dimethylfumarat behandelten Patienten nicht untersucht wurde. Außerdem muss auch beachtet werden, dass ein negativer anti-JCV-Antikörpertest (bei normalen Lymphozytenzahlen) die Möglichkeit einer späteren JCV-Infektion nicht ausschließt.*

*Wenn ein Patient eine PML entwickelt, muss Tecfidera dauerhaft abgesetzt werden.*

#### *Vorherige Behandlung mit immunsuppressiven oder immunmodulierenden Therapien*

*Es wurden keine Studien mit Tecfidera durchgeführt, die die Wirksamkeit und Sicherheit bei der Umstellung von Patienten von einer anderen immunmodulierenden Therapie auf Tecfidera untersucht haben. Eine vorherige immunsuppressive Therapie kann zur Entwicklung einer PML bei mit Dimethylfumarat behandelten Patienten beitragen.*

*PML-Fälle traten bei Patienten auf, die zuvor mit Natalizumab behandelt wurden, bei dem PML ein bekanntes Risiko ist. Ärzte sollten sich bewusst sein, dass Fälle von PML, die kurz nach dem Absetzen von Natalizumab auftreten, möglicherweise keine Lymphopenie aufweisen.*

*Des Weiteren trat ein Großteil der bestätigten PML-Fälle bei mit Tecfidera behandelten Patienten mit einer vorherigen immunmodulierenden Behandlung auf.*

*Bei der Umstellung von Patienten von einer anderen immunmodulierenden Therapie auf Tecfidera sollte die entsprechende Halbwertszeit und der Wirkmechanismus der vorherigen Therapie berücksichtigt werden, um eine additive immunologische Wirkung bei gleichzeitiger Verminderung des Risikos einer MS-Reaktivierung zu vermeiden. Ein großes Blutbild wird vor Einleitung der Tecfidera-Therapie und regelmäßig im weiteren Behandlungsverlauf empfohlen (siehe Blut-/Laboruntersuchungen weiter oben).*

#### Schwere Nieren- und Leberfunktionsstörungen

*Tecfidera wurde bei Patienten mit schwerer Nieren- oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht, daher ist bei der Behandlung dieser Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).*

#### Schwere aktive Magen-Darm-Erkrankung

*Tecfidera wurde bei Patienten mit schwerer aktiver Magen-Darm-Erkrankung nicht untersucht, daher ist bei der Behandlung dieser Patienten Vorsicht geboten.*

#### Hitzegefühl

*In klinischen Studien berichteten 34 % der Patienten unter Tecfidera über Hitzegefühl. Bei dem Großteil der Patienten war das Hitzegefühl leicht oder mäßiggradig ausgeprägt. Daten aus Studien an gesunden freiwilligen Probanden weisen darauf hin, dass ein mit Dimethylfumarat-assoziiertes Hitzegefühl wahrscheinlich durch Prostaglandin vermittelt wird. Eine kurzfristige Behandlung mit 75 mg Acetylsalicylsäure ohne magensaftresistenten Überzug kann bei Patienten von Nutzen sein, die von einem nicht tolerierbaren Hitzegefühl betroffen sind (siehe Abschnitt 4.5). In zwei Studien an gesunden freiwilligen Probanden waren das Auftreten und der Schweregrad des Hitzegefühls während der Einnahmedauer verringert.*

*In klinischen Studien berichteten 3 von insgesamt 2.560 Patienten unter Dimethylfumarat schwerwiegende Hitzegefühlssymptome, bei denen es sich wahrscheinlich um Überempfindlichkeits- oder anaphylaktische Reaktionen handelte. Diese Ereignisse waren nicht lebensbedrohlich, führten aber zu einer Krankenhauseinweisung. Verordnende*

*Personen und Patienten sollten sich bei schwerwiegenden Hitzegefühlssymptomen dieser Möglichkeit bewusst sein (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 4.8).*

### Anaphylaktische Reaktionen

*Nach Markteinführung wurden Fälle von Anaphylaxie/anaphylaktoider Reaktion nach Einnahme von Tecfidera berichtet. Symptome können Dyspnoe, Hypoxie, Hypotonie, Angioödem, Ausschlag oder Urtikaria umfassen. Der Mechanismus, der Dimethylfumarat-induzierten Anaphylaxie ist unbekannt. In der Regel treten diese Reaktionen nach der ersten Einnahme auf, können aber auch jederzeit während der Behandlung auftreten und schwerwiegend und lebensbedrohlich sein. Die Patienten sollten angewiesen werden, die Behandlung mit Tecfidera zu beenden und sofort medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn sie Anzeichen oder Symptome einer Anaphylaxie haben. Die Behandlung sollte nicht wiederaufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.8).*

### Infektionen

*In placebokontrollierten Studien der Phase III war die Häufigkeit von Infektionen (60 % versus 58 %) und schwerwiegenden Infektionen (2 % versus 2 %) bei Patienten unter Tecfidera bzw. Placebo vergleichbar. Aufgrund der immunmodulierenden Eigenschaften von Tecfidera (siehe Abschnitt 5.1) sollte jedoch, falls der Patient eine schwerwiegende Infektion entwickelt, ein Aussetzen der Behandlung mit Tecfidera in Erwägung gezogen werden. Vor Wiederaufnahme der Therapie sollten Nutzen und Risiken erneut überprüft werden. Patienten, die Tecfidera erhalten, sind anzuweisen, Symptome einer Infektion einem Arzt mitzuteilen. Patienten mit schwerwiegenden Infektionen dürfen die Behandlung mit Tecfidera erst nach Abklingen der Infektion(en) beginnen.*

*Bei Patienten mit Lymphozytenwerten  $< 0,8 \times 10^9/l$  oder  $< 0,5 \times 10^9/l$  (siehe Abschnitt 4.8) wurde keine erhöhte Inzidenz von schwerwiegenden Infektionen beobachtet. Falls die Therapie trotz Bestehens einer anhaltenden mäßigen bis schweren Lymphopenie fortgesetzt wird, kann das Risiko einer opportunistischen Infektion, einschließlich einer PML, nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4 Unterabschnitt PML).*

### Herpes zoster-Infektionen

*Im Zusammenhang mit Tecfidera sind Fälle von Herpes zoster aufgetreten. Die Mehrzahl der Fälle war nicht schwerwiegend. Es wurden jedoch auch schwerwiegende Fälle, darunter disseminierte Herpes zoster-Infektion, Herpes zoster ophthalmicus, Herpes zoster oticus, neurologische Herpes zoster-Infektion, Herpes-zoster-Meningoenzephalitis und Herpes-zoster-Meningomyelitis, berichtet. Diese Ereignisse können jederzeit während der Behandlung auftreten. Überwachen Sie Patienten, die Tecfidera einnehmen, auf Anzeichen und Symptome von Herpes zoster, insbesondere wenn gleichzeitig eine Lymphopenie*

*besteht. Beim Auftreten von Herpes zoster sollte eine geeignete Behandlung dafür verabreicht werden. Bei Patienten mit schwerwiegenden Infektionen ist es ratsam, bis zum Abklingen der Infektion auf eine Behandlung mit Tecfidera zu verzichten (siehe Abschnitt 4.8).*

#### Einleitung der Behandlung

*Die Behandlung mit Tecfidera muss schrittweise begonnen werden, um das Auftreten von Hitzegefühl und gastrointestinalen Nebenwirkungen zu verringern (siehe Abschnitt 4.2).*

#### Fanconi-Syndrom

*Es wurden Fälle des Fanconi-Syndroms für ein Arzneimittel berichtet, das Dimethylfumarat in Kombination mit anderen Fumarsäureestern enthält. Eine frühzeitige Diagnose des Fanconi-Syndroms und der Abbruch der Dimethylfumarat-Behandlung sind wichtig, um das Entstehen einer Niereninsuffizienz und Osteomalazie zu verhindern, denn das Syndrom ist in der Regel reversibel. Die wichtigsten Anzeichen sind Proteinurie, Glukosurie (bei normalem Blutzuckerspiegel), Hyperaminoazidurie und Phosphaturie (möglicherweise bei gleichzeitiger Hypophosphatämie). Eine Progression kann mit Symptomen wie Polyurie, Polydipsie und proximaler Muskelschwäche einhergehen. In seltenen Fällen können eine hypophosphatämische Osteomalazie mit nicht lokalisierten Knochenschmerzen, erhöhte alkalische Phosphatase im Serum und Belastungsbrüche auftreten. Es ist wichtig anzumerken, dass das Fanconi-Syndrom auch ohne erhöhte Kreatininwerte oder eine niedrige glomeruläre Filtrationsrate auftreten kann. Im Falle unklarer Symptome sollte das Fanconi-Syndrom in Betracht gezogen und entsprechende Untersuchungen durchgeführt werden.*

#### Kinder und Jugendliche

*Für Kinder und Jugendliche gelten die gleichen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen wie für Erwachsene, da das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen qualitativ ähnlich ist. Zu den quantitativen Unterschieden im Sicherheitsprofil siehe Abschnitt 4.8.*

*Die Langzeitsicherheit von Tecfidera bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen.*

#### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

*Tecfidera wurde nicht in Kombination mit antineoplastischen oder immunsuppressiven Therapien untersucht, daher ist bei der gleichzeitigen Anwendung Vorsicht geboten. In klinischen Studien zur Multiplen Sklerose wurde die gleichzeitige Behandlung von Schüben*

*mit einer kurzzeitigen intravenösen Anwendung von Kortikosteroiden nicht mit einer klinisch relevanten Zunahme der Infektion assoziiert.*

*Die gleichzeitige Anwendung von Totimpfstoffen gemäß den nationalen Impfeempfehlungen kann während der Tecfidera-Therapie in Betracht gezogen werden. In einer klinischen Studie mit insgesamt 71 Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose, entwickelten Patienten, die für mindestens 6 Monate mit 240 mg Tecfidera zweimal täglich behandelt wurden (n=38) oder nicht-pegyliertes Interferon für mindestens 3 Monate erhielten (n=33) eine vergleichbare Immunantwort (definiert als einen  $\geq 2$ -fachen Anstieg des vor der Impfung vorhandenen Titers infolge der Impfung) gegen Tetanustoxoid (Recall-Antigen) und einen konjugierten Meningokokken-C-Polysaccharid-Impfstoff (Neoantigen), während die Immunantwort auf verschiedene Serotypen eines unkonjugierten 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoffes (T-Zell-unabhängiges Antigen) in beiden Behandlungsgruppen variierte. Eine positive Immunantwort, definiert als eine  $\geq 4$ -fache Zunahme des Antikörper-Titers gegenüber den drei Impfstoffen, wurde von weniger Probanden in beiden Behandlungsgruppen erreicht. Es wurden zahlenmäßig geringe Unterschiede in der Antwort auf das Tetanustoxoid und das Pneumokokken-Serotyp-3-Polysaccharid zugunsten von nicht-pegyliertem Interferon festgestellt.*

*Es liegen keine klinischen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von attenuierten Lebendimpfstoffen bei Patienten, die Tecfidera einnehmen, vor. Lebendimpfstoffe können ein erhöhtes Risiko einer klinischen Infektion mit sich bringen und sollten Patienten unter Tecfidera nicht verabreicht werden, außer wenn in Ausnahmefällen dieses potentielle Risiko von dem Risiko einer Nichtimpfung der Patienten überwogen wird.*

*Während der Behandlung mit Tecfidera sollte die gleichzeitige Anwendung von Fumarsäurederivaten (topisch oder systemisch) vermieden werden.*

*Beim Menschen wird Dimethylfumarat überwiegend durch Esterasen verstoffwechselt, bevor es den großen Blutkreislauf erreicht. Eine weitere Verstoffwechslung erfolgt durch den Zitronensäurezyklus ohne Beteiligung des Cytochrom-P450 (CYP)-Systems. Mögliche Arzneimittelwechselwirkungsrisiken wurden in In-vitro-CYP-Inhibitions- und -Induktionsstudien, einer p-Glycoproteinstudie oder Studien zur Proteinbindung von Dimethylfumarat und Monomethylfumarat (ein Primärmetabolit des Dimethylfumarats) nicht festgestellt.*

*Bei Patienten mit Multipler Sklerose häufig angewendete Arzneimittel, intramuskuläres Interferon beta-1a und Glatiramacetat, wurden klinisch auf potentielle Wechselwirkungen mit Dimethylfumarat untersucht und veränderten das pharmakokinetische Profil von Dimethylfumarat nicht.*

*Ergebnisse von Studien an gesunden freiwilligen Probanden deuten darauf hin, dass ein mit Tecfidera-assoziiertes Hitzegefühl wahrscheinlich durch Prostaglandin vermittelt wird. In zwei Studien an gesunden freiwilligen Probanden veränderte die Einnahme von 325 mg (oder äquivalenter) Acetylsalicylsäure ohne magensaftresistenten Überzug 30 Minuten vor Tecfidera über eine Einnahmedauer von 4 Tagen bzw. von 4 Wochen das pharmakokinetische Profil von Tecfidera nicht. Mögliche Risiken im Zusammenhang mit einer Acetylsalicylsäure-Therapie sollten vor der gleichzeitigen Gabe von Tecfidera bei Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose in Betracht gezogen werden. Eine langfristige (> 4 Wochen) kontinuierliche Anwendung von Acetylsalicylsäure wurde nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).*

*Eine gleichzeitige Behandlung mit nephrotoxischen Arzneimitteln (wie z. B. Aminoglycosiden, Diuretika, nicht-steroidalen Antiphlogistika/Antirheumatika oder Lithium) kann das Risiko renaler Nebenwirkungen (z. B. Proteinurie, siehe Abschnitt 4.8) bei Patienten unter Tecfidera erhöhen (siehe Abschnitt 4.4, Blut-/Laboruntersuchungen).*

*Der Konsum von mäßigen Mengen Alkohol veränderte die Exposition gegenüber Dimethylfumarat nicht und war nicht mit vermehrten Nebenwirkungen verbunden. Der Konsum größerer Mengen hochprozentiger alkoholischer Getränke (über 30 % Vol. Alkohol) sollte innerhalb einer Stunde nach Einnahme von Tecfidera vermieden werden, da Alkohol die Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen erhöhen kann.*

*In-vitro-CYP-Induktionsstudien zeigten keine Wechselwirkungen zwischen Tecfidera und oralen Kontrazeptiva. In einer In-vivo-Studie führte die gleichzeitige Gabe von Tecfidera und einem kombinierten oralen Kontrazeptivum (Norgestimat und Ethinylestradiol) zu keiner relevanten Veränderung der Exposition des oralen Kontrazeptivums. Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit oralen Kontrazeptiva, die andere Progestogene enthalten, durchgeführt, jedoch ist ein Effekt von Tecfidera auf die Exposition dieser Kontrazeptiva nicht zu erwarten.*

### Kinder und Jugendliche

*Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.*

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

*Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dimethylfumarat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Tecfidera während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht zuverlässig*

*verhüten, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Tecfidera sollte in der Schwangerschaft nur bei eindeutigem Bedarf angewandt werden, wenn der mögliche Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.*

### Stillzeit

*Es ist nicht bekannt, ob Dimethylfumarat oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Tecfidera verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.*

### Fertilität

*Bisher liegen keine Erfahrungen zu den Auswirkungen von Dimethylfumarat auf die Fertilität des Menschen vor. Daten aus präklinischen Studien weisen nicht darauf hin, dass Dimethylfumarat mit einem erhöhten Risiko verminderter Fertilität verbunden sein könnte (siehe Abschnitt 5.3).*

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

*Tecfidera hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wurden keine Studien zur Verkehrstüchtigkeit und zur Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt, jedoch wurden in klinischen Studien keine Wirkungen von Dimethylfumarat festgestellt, die diese Fähigkeit potentiell beeinflussen könnten.*

### **Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

*Die häufigsten Nebenwirkungen (Inzidenz  $\geq 10$  %) bei mit Dimethylfumarat behandelten Patienten waren Hitzegefühl und gastrointestinale Ereignisse (z. B. Diarrhoe, Übelkeit, Abdominalschmerz, Schmerzen im Oberbauch). Hitzegefühl und gastrointestinale Ereignisse beginnen tendenziell im frühen Behandlungsverlauf (hauptsächlich während des ersten Monats) und diese Ereignisse können bei Patienten mit Hitzegefühl und gastrointestinalen Ereignissen während der Behandlung mit Tecfidera weiterhin periodisch auftreten. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die bei mit Tecfidera behandelten Patienten zu einem Abbruch (Inzidenz  $> 1$  %) führten, waren Hitzegefühl (3 %) und gastrointestinale Ereignisse (4 %).*

*In placebokontrollierten und unkontrollierten klinischen Studien erhielten insgesamt 2.513 Patienten Tecfidera für eine Dauer von bis zu 12 Jahren, mit einem Gesamtexpositionsäquivalent von 11.318 Personenjahren. Insgesamt 1.169 Patienten erhielten mindestens 5 Jahre lang eine Behandlung mit Tecfidera und 426 Patienten erhielten mindestens 10 Jahre lang eine Behandlung mit Tecfidera. Die in unkontrollierten klinischen Studien gewonnenen Erfahrungen entsprechen den Erfahrungen aus placebokontrollierten klinischen Studien.*

#### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

*In der nachstehenden Tabelle sind Nebenwirkungen aufgeführt, die aus klinischen Studien, Sicherheitsstudien nach der Zulassung und Spontanmeldungen stammen.*

*Die Nebenwirkungen werden gemäß MedDRA als „bevorzugte Bezeichnung“ den MedDRA-Systemorganklassen zugeordnet. Die Häufigkeitsangaben der unten aufgeführten Nebenwirkungen werden folgenden Kategorien zugeordnet:*

- *Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )*
- *Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )*
- *Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )*
- *Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )*
- *Sehr selten ( $< 1/10.000$ )*
- *Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)*

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gastroenteritis	Häufig
	Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)	Nicht bekannt
	Herpes zoster	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Lymphopenie	Häufig
	Leukopenie	Häufig
	Thrombozytopenie	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Gelegentlich
	Anaphylaxie	Nicht bekannt
	Dyspnoe	Nicht bekannt
	Hypoxie	Nicht bekannt
	Hypotonie	Nicht bekannt
	Angioödem	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Brennen	Häufig
Gefäßerkrankungen	Hitzegefühl	Sehr häufig
	Hitzewallung	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Rhinorrhoe	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Sehr häufig
	Übelkeit	Sehr häufig
	Schmerzen Oberbauch	Sehr häufig
	Abdominalschmerz	Sehr häufig
	Erbrechen	Häufig
	Dyspepsie	Häufig
	Gastritis	Häufig
	Gastrointestinale Erkrankung	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Aspartataminotransferase erhöht	Häufig
	Alaninaminotransferase erhöht	Häufig
	Arzneimittelbedingter Leberschaden	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Pruritus	Häufig
	Ausschlag	Häufig
	Erythem	Häufig
	Alopezie	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Proteinurie	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Wärmegefühl	Häufig
Untersuchungen	Ketonkörper im Urin	Sehr häufig
	Albumin im Urin nachweisbar	Häufig
	Leukozytenzahl erniedrigt	Häufig

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### *Hitzegefühl*

*In den placebokontrollierten Studien war bei Patienten unter Tecfidera im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten die Häufigkeit von Hitzegefühl (34 % versus 4 %) und Hitzewallungen (7 % versus 2 %) erhöht. Als Hitzegefühl (Flushing) werden üblicherweise Rötung oder Hitzewallung beschrieben, kann aber auch andere Ereignisse umfassen (z. B. Wärme, Rötung, Juckreiz und Brennen). Ereignisse mit Hitzegefühl beginnen tendenziell im frühen Behandlungsverlauf (hauptsächlich während des ersten Monats) und bei Patienten mit Hitzegefühl können diese Ereignisse weiterhin periodisch im gesamten Behandlungsverlauf mit Tecfidera auftreten. Bei Patienten mit Hitzegefühl wies der Großteil Hitzegefühl auf, das leicht oder mäßiggradig war. Insgesamt brachen 3 % der Patienten unter Tecfidera die Behandlung aufgrund von Hitzegefühl ab. Die Häufigkeit schwerwiegender Hitzegefühle, die als generalisiertes Erythem, Hautausschlag und/oder Pruritus beschrieben werden können, lag bei 1 % der Patienten unter Tecfidera (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).*

### *Gastrointestinaltrakt*

*Die Häufigkeit gastrointestinaler Ereignisse (z. B. Diarrhoe [14 % versus 10 %], Übelkeit [12 % versus 9 %], Schmerzen im Oberbauch [10 % versus 6 %], Abdominalschmerz [9 % versus 4 %], Erbrechen [8 % versus 5 %] und Dyspepsie [5 % versus 3 %]) war bei Patienten unter Tecfidera im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten erhöht. Gastrointestinale Ereignisse beginnen tendenziell im frühen Behandlungsverlauf (hauptsächlich während des ersten Monats) und bei Patienten mit gastrointestinalen Ereignissen können diese Ereignisse weiterhin periodisch im gesamten Behandlungsverlauf mit Tecfidera auftreten. Der Großteil der gastrointestinalen Ereignisse war leicht oder mäßiggradig. Vier Prozent (4 %) der Patienten unter Tecfidera brachen die Behandlung aufgrund von gastrointestinalen Ereignissen ab. Die Häufigkeit schwerwiegender gastrointestinaler Ereignisse, einschließlich Gastroenteritis und Gastritis, wurde bei unter 1 % der Patienten unter Tecfidera beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).*

### *Leberfunktion*

*Basierend auf Daten aus placebokontrollierten Studien wies die Mehrzahl der Patienten mit erhöhten Werten hepatische Transaminase-Werte auf, die < dem 3-Fachen des oberen Normwerts (ULN) lagen. Die vermehrte Inzidenz der erhöhten Werte für hepatische Transaminasen bei Patienten unter Tecfidera im Vergleich zu Placebo wurde hauptsächlich in den ersten 6 Behandlungsmonaten beobachtet. Erhöhte Werte der Alaninaminotransferase und Aspartataminotransferase auf das  $\geq 3$ -Fache des ULN wurden*

*jeweils bei 5 % bzw. 2 % der Patienten unter Placebo und 6 % bzw. 2 % der Patienten unter Tecfidera beobachtet. Behandlungsabbrüche aufgrund erhöhter Werte der hepatischen Transaminasen lagen bei < 1 % und waren bei Patienten unter Tecfidera oder Placebo vergleichbar. In placebokontrollierten Studien wurden keine Erhöhungen der Transaminasen auf das  $\geq 3$ -Fache des ULN mit gleichzeitigem Anstieg des Gesamtbilirubins auf das > 2-Fache des ULN beobachtet.*

*Leberenzym erhöhungen und Fälle von arzneimittelbedingten Leberschäden (Erhöhungen der Transaminasen auf das  $\geq 3$ -Fache des ULN mit gleichzeitiger Erhöhung des Gesamtbilirubins auf das > 2-Fache des ULN) wurden nach der Zulassung während der Behandlung mit Tecfidera berichtet. Die Werte normalisierten sich wieder nach dem Absetzen der Behandlung.*

### *Lymphopenie*

*In den placebokontrollierten Studien wiesen die meisten Patienten (> 98 %) normale Lymphozytenwerte vor Beginn der Behandlung auf. Bei Behandlung mit Tecfidera verringerte sich die durchschnittliche Lymphozytenzahl im Verlauf des ersten Jahres mit einem nachfolgenden Plateau. Im Durchschnitt verminderte sich die Lymphozytenzahl um ungefähr 30 % des Ausgangswerts. Die durchschnittlichen und mittleren Lymphozytenzahlen blieben innerhalb normaler Grenzen. Lymphozytenzahlen  $< 0,5 \times 10^9/l$  wurden bei < 1 % der mit Placebo behandelten Patienten und 6 % der mit Tecfidera behandelten Patienten beobachtet. Lymphozytenzahlen  $< 0,2 \times 10^9/l$  wurden bei 1 Patienten unter Tecfidera und bei keinem Patienten unter Placebo beobachtet.*

*In (kontrollierten und nicht-kontrollierten) klinischen Studien wiesen 41 % der mit Tecfidera behandelten Patienten eine Lymphopenie auf (in diesen Studien definiert als Werte  $< 0,91 \times 10^9/l$ ). Eine leichte Lymphopenie (Werte  $\geq 0,8 \times 10^9/l$  bis  $< 0,91 \times 10^9/l$ ) wurde bei 28 % der Patienten beobachtet; eine mäßige Lymphopenie (Werte  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  bis  $< 0,8 \times 10^9/l$ ), die über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten anhielt, wurde bei 11 % der Patienten beobachtet; eine schwere Lymphopenie (Werte  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), die über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten anhielt, wurde bei 2 % der Patienten beobachtet. In der Gruppe mit schwerer Lymphopenie blieb die Mehrheit der Lymphozytenwerte bei fortgesetzter Behandlung bei  $< 0,5 \times 10^9/l$ .*

*Darüber hinaus war in einer unkontrollierten, prospektiven Studie nach Markteinführung in Woche 48 der Behandlung mit Tecfidera (n=185) die Anzahl der CD4+-T-Zellen bei bis zu 37 % bzw. 6 % der Patienten mäßig ( $\geq 0,2 \times 10^9/l$  bis  $< 0,4 \times 10^9/l$ ) bzw. stark ( $< 0,2 \times 10^9/l$ ) zurückgegangen, während die CD8+-T-Zellen bei bis zu 59 % der Patienten häufiger um Werte  $< 0,2 \times 10^9/l$  und bei 25 % der Patienten um Werte  $< 0,1 \times 10^9/l$  verringert wurden. In kontrollierten und nicht-kontrollierten klinischen Studien wurden Patienten, die die*

*Tecfidera-Therapie mit Lymphozytenwerten unterhalb der unteren Normgrenze (LLN) abbrechen, auf eine Erholung der Lymphozytenwerte bis zur LLN überwacht (siehe Abschnitt 5.1).*

#### *Infektionen, einschließlich PML und opportunistische Infektionen*

*Bei der Behandlung mit Tecfidera wurden Fälle von Infektionen mit dem John-Cunningham-Virus (JCV), die eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) verursachten, berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Eine PML kann tödlich verlaufen oder zu schwerer Behinderung führen. In einer der klinischen Studien entwickelte ein Patient unter der Einnahme von Tecfidera eine PML im Rahmen einer anhaltenden schweren Lymphopenie (Lymphozytenzahlen überwiegend  $< 0,5 \times 10^9/l$  über 3,5 Jahre) mit tödlichem Ausgang. Nach Markteinführung traten PML-Fälle auch bei mäßigen und leichten Lymphopenien ( $> 0,5 \times 10^9/l$  bis  $< LLN$  gemäß dem Referenzbereich des untersuchenden Labors) auf.*

*In einigen PML-Fällen, bei denen die T-Zell-Subpopulation zum Zeitpunkt der PML-Diagnose bestimmt wurde, waren die CD8+-T-Zellzahlen auf  $< 0,1 \times 10^9/l$  gesunken, wobei die Abnahme bei den CD4+-T-Zellzahlen variierte (im Bereich von  $< 0,05$  bis  $0,5 \times 10^9/l$ ) und eher der Gesamtschwere der Lymphopenie-Erkrankung entsprach ( $< 0,5 \times 10^9/l$  bis  $< LLN$ ). Demnach war der CD4+/CD8+-Quotient bei diesen Patienten erhöht.*

*Eine anhaltende mäßige bis schwere Lymphopenie scheint das PML-Risiko bei Tecfidera zu erhöhen, allerdings traten auch bei Patienten mit leichter Lymphopenie Fälle von PML auf. Zudem trat die Mehrheit der PML-Fälle nach Markteinführung bei Patienten mit  $> 50$  Jahren auf.*

*Bei der Anwendung von Tecfidera wurde über Fälle von Herpes zoster-Infektionen berichtet. In einer laufenden Langzeit-Verlängerungsstudie, in der 1736 MS-Patienten mit Tecfidera behandelt werden, zeigten ca. 5 % der Patienten ein oder mehrere Herpes-zoster-Ereignisse, die mehrheitlich leicht bis mittelschwer verliefen. Die meisten Patienten, darunter auch diejenigen, die eine schwerwiegende Herpes zoster-Infektion durchmachten, wiesen Lymphozytenwerte oberhalb der unteren Normgrenze auf. Bei einer Mehrheit der Patienten mit Lymphozytenwerten unter der unteren Normgrenze wurde die Lymphopenie als mäßig oder schwer eingestuft. Die meisten der nach Markteinführung gemeldeten Herpes-zoster-Infektionen verliefen nicht schwerwiegend und sprachen gut auf die Behandlung an. Es liegen nur begrenzte Daten zur absoluten Lymphozytenzahl (ALC) bei Patienten mit Herpes-zoster-Infektionen nach Markteinführung vor. In den Fällen, in denen Werte berichtet wurden, lag jedoch bei den meisten Patienten eine mäßige ( $\geq 0,5 \times 10^9/l$  bis  $< 0,8 \times 10^9/l$ ) oder schwere Lymphopenie ( $< 0,5 \times 10^9/l$  bis  $0,2 \times 10^9/l$ ) vor (siehe Abschnitt 4.4).*

### *Laboranomalien*

*In den placebokontrollierten Studien waren die Werte der Ketone im Urin (1+ oder größer) bei Patienten unter Tecfidera (45 %) höher verglichen mit Placebo-Patienten (10 %). In den klinischen Studien wurden keine unerwünschten klinischen Folgen beobachtet.*

*Die Spiegel von 1,25-Dihydroxyvitamin D sanken bei mit Tecfidera behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo (mittlerer prozentualer Rückgang ab Ausgangswert im Jahr 2 von 25 % versus 15 %) und die Spiegel des Parathormons (PTH) stiegen bei mit Tecfidera behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo (mittlerer prozentualer Anstieg ab Ausgangswert im Jahr 2 von 29 % versus 15 %). Die durchschnittlichen Werte für beide Parameter blieben innerhalb normaler Grenzen.*

*Eine vorübergehende Erhöhung der mittleren Eosinophilenzahlen wurde in den ersten 2 Behandlungsmonaten beobachtet.*

### *Kinder und Jugendliche*

*In einer 96-wöchigen offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten klinischen Studie an Kindern und Jugendlichen mit RRMS im Alter von 10 bis unter 18 Jahren (120 mg zweimal täglich für 7 Tage, gefolgt von 240 mg zweimal täglich für die restliche Behandlungsdauer; Studienkollektiv, n = 78) erschien das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen ähnlich wie das, welches zuvor bei erwachsenen Patienten beobachtet wurde.*

*Das Design der klinischen Studie bei Kindern und Jugendlichen unterschied sich von den placebokontrollierten klinischen Studien bei Erwachsenen. Daher kann ein Einfluss des klinischen Studiendesigns auf die zahlenmäßigen Unterschiede bei den unerwünschten Wirkungen zwischen Kindern und Jugendlichen und der Erwachsenenpopulation nicht ausgeschlossen werden.*

*Die folgenden unerwünschten Ereignisse wurden bei Kindern und Jugendlichen häufiger (≥ 10 %) berichtet als bei Erwachsenen:*

- Kopfschmerzen wurden bei 28 % der mit Tecfidera behandelten Patienten bzw. bei mit 36 % der mit Interferon beta-1a behandelten Patienten berichtet.*
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wurden bei 74 % der mit Tecfidera behandelten Patienten bzw. bei 31 % der mit Interferon beta-1a behandelten Patienten berichtet. Davon wurden Abdominalschmerz und Erbrechen unter der Tecfidera-Behandlung am häufigsten berichtet.*

- *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums wurden bei 32 % der mit Tecfidera behandelten Patienten bzw. bei 11 % der mit Interferon beta-1a behandelten Patienten berichtet. Davon wurden oropharyngeale Schmerzen und Husten unter Tecfidera am häufigsten berichtet.*
- *Dysmenorrhoe wurde bei 17 % der mit Tecfidera behandelten Patientinnen bzw. bei 7 % der mit Interferon beta-1a behandelten Patientinnen berichtet.*

*In einer kleinen 24-wöchigen offenen, nicht-kontrollierten klinischen Studie an Kindern und Jugendlichen mit RRMS im Alter von 13 bis 17 Jahren (120 mg zweimal täglich für 7 Tage, gefolgt von 240 mg zweimal täglich für die restliche Behandlungsdauer; Sicherheitskollektiv n = 22) mit einer anschließenden 96-wöchigen Verlängerungsstudie (240 mg zweimal täglich, Sicherheitskollektiv n = 20) erschien das Sicherheitsprofil ähnlich wie das, welches bei erwachsenen Patienten beobachtet wurde.*

*Es liegen nur begrenzte Daten bei Kindern im Alter von 10 – 12 Jahren vor. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tecfidera bei Kindern unter 10 Jahren ist bisher nicht erwiesen.*

#### *Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen*

*Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.*

#### **Überdosierung**

*Es wurden Fälle von Überdosierung mit Tecfidera berichtet. Die in diesen Fällen beschriebenen Symptome stimmten mit dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Tecfidera überein. Es gibt weder bekannte therapeutische Interventionen, um die Elimination von Tecfidera zu erhöhen, noch ist ein Gegenmittel bekannt. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, eine unterstützende symptomatische Behandlung, wie klinisch indiziert, einzuleiten.*

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

*Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.*

***Bedingungen für das Inverkehrbringen***

*Gemäß Annex IIb des European Public Assessment Reports (EPAR) handelt es sich um Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).*

***Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels***

*Nicht zutreffend.*

***Informationen zum Risk-Management-Plan***

Tabelle 1-13: Zusammenfassung der Pharmakovigilanzaktivitäten und der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
<i>Wichtige identifizierte Risiken</i>		
PML	<p><u><b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></u> Informationen der SmPC in Abschnitten 4.3 (<i>Gegenanzeigen</i>), 4.4 (<i>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i>) und 4.8 (<i>Nebenwirkungen</i>) und PL Abschnitt 4 (<i>Mögliche Nebenwirkungen</i>).</p> <p><u><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></u> Der Marketing authorisation holder (MAH) verteilte bis zum 12. November 2020 eine Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) in EU-Ländern, um Health Care Provider (HCP) über Fälle von PML bei der Einstellung von Lymphopenie (mild) zu informieren.</p>	<p><u><b>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</b></u> Gezielter Follow-up-Fragebogen</p> <p><u><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b></u> Keine</p>
Abnahme der Leukozyten- und Lymphozytenzahl	<p><u><b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></u> Informationen der SmPC in Abschnitten 4.4 (<i>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i>) und 4.8 (<i>unerwünschte Wirkungen</i>) und PL Abschnitt 4 (<i>Mögliche Nebenwirkungen</i>).</p> <p><u><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></u> Keine Maßnahmen zur Risikominimierung</p>	<p><u><b>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</b></u> Gezielter Follow-up-Fragebogen.</p> <p><u><b>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</b></u> Beobachtungsstudie (Studie 109MS401, bei Erwachsenen)</p>
Arzneimittelbedingter Leberschaden	<p><u><b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></u> Informationen der SmPC in Abschnitten 4.4 (<i>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i>) und 4.8 (<i>Nebenwirkungen</i>) und PL</p>	<p><u><b>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</b></u> Gezielter Follow-up-Fragebogen.</p> <p><u><b>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</b></u> Beobachtungsstudie (Studie 109MS401)</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	Abschnitt 4 ( <i>Mögliche Nebenwirkungen</i> ). <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine Maßnahmen zur Risikominimierung	
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
Schwere und opportunistische Infektionen (außer PML und Herpes zoster)	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Informationen der SmPC in Abschnitt 4.4 ( <i>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i> ) und PL Abschnitt 4 ( <i>Mögliche Nebenwirkungen</i> ). <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> Gezielter Follow-up-Fragebogen <u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> Beobachtungsstudie (Studie 109MS401)
Malignitäten	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Informationen der SmPC in Abschnitt 5.3 ( <i>Präklinische Daten zur Sicherheit</i> ). <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> Gezielter Follow-up-Fragebogen <u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> Beobachtungsstudie (Studie 109MS401)
Schwangerschaft	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Informationen der SmPC in Abschnitten 4.6 ( <i>Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</i> ) und 5.3 ( <i>Präklinische Daten zur Sicherheit</i> ) sowie PL Abschnitt 2 ( <i>Was sollten Sie vor der Einnahme von Tecfidera beachten</i> ). <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> Keine <u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> Schwangerschaftsregister (Studie 109MS402)
Wechselwirkung mit nephrotoxischen Arzneimitteln, die zu Nierentoxizität führen	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Informationen der SmPC in Abschnitt 4.5 ( <i>Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</i> ) und PL Abschnitt 2 ( <i>Was sollten Sie</i>	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> Keine <u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> Beobachtungsstudie (Studie 109MS401)

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p>vor der Einnahme von Tecfidera beachten).</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <p>Keine Maßnahmen zur Risikominimierung</p>	
<b>Bereiche mit fehlenden Informationen</b>		
Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Informationen der SmPC in Abschnitten 4.8 (Nebenwirkungen) und 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften)</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <p>Keine Maßnahmen zur Risikominimierung</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u></p> <p>Keine</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></p> <p>Beobachtungsstudie (Studie 109MS401)</p> <p>Open-label-Erweiterung (Teil 2) der Studie 109MS306 (bei pädiatrischen Teilnehmern im Alter von 10 bis &lt; 18 Jahren)</p>
Sicherheitsprofil bei Patienten über 55 Jahren	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Informationen der SmPC in Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) und 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften)</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <p>Keine Maßnahmen zur Risikominimierung</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u></p> <p>Keine</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></p> <p>Beobachtungsstudie (Studie 109MS401)</p>
Sicherheitsprofil bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Informationen der SmPC in Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und PL Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Einnahme von Tecfidera beachten).</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <p>Keine Maßnahmen zur Risikominimierung</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u></p> <p>Keine</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></p> <p>Beobachtungsstudie (Studie 109MS401)</p>
Sicherheitsprofil bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Informationen der SmPC in Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u></p> <p>Keine</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p><i>Verwendung</i>) und PL Abschnitt 2 (<i>Was sollten Sie vor der Einnahme von Tecfidera beachten</i>).</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <p>Keine Maßnahmen zur Risikominimierung</p>	Beobachtungsstudie (Studie 109MS401)
Sicherheitsprofil bei Patienten mit schwerer aktiver Magen-Darm-Erkrankung	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Informationen der SmPC in Abschnitt 4.4 (<i>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Verwendung</i>) und PL Abschnitt 2 (<i>Was sollten Sie vor der Einnahme von Tecfidera beachten</i>).</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <p>Keine Maßnahmen zur Risikominimierung</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u></p> <p>Keine</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></p> <p>Beobachtungsstudie (Studie 109MS401)</p>
Erhöhtes Infektionsrisiko bei Patienten, die gleichzeitig antineoplastische oder immunsuppressive Therapien einnehmen	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Informationen der SmPC in Abschnitt 4.5 (<i>Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</i>) und PL Abschnitt 2 (<i>Was sollten Sie vor der Einnahme von Tecfidera beachten</i>).</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <p>Keine Maßnahmen zur Risikominimierung</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u></p> <p>Keine</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></p> <p>Beobachtungsstudie (Studie 109MS401)</p>

### **Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Es ergeben sich keine Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fachinformation des Arzneimittels Tecfidera™ hinausgehen.“*

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.7</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.9
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.11
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.12
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.17</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.12
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.15

## II **Abbildungsverzeichnis**

### **Seite**

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.7
--	------

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BAS	Bundesamt für Soziale Sicherung
DMSG	Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft e. V.
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HMG	hierarchisierte Morbiditätsgruppe
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation
IFN	Interferon
Morbi-RSA	morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MRT	Magnetresonanztomografie
MS	multiple Sklerose
NTD	NeuroTransData
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RRMS	Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (schubförmig-remittierende multiple Sklerose)
ZNS	zentrales Nervensystem

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die multiple Sklerose (MS) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die vom pU betrachtete Zielpopulation entspricht der Fachinformation von Dimethylfumarat [1] in Verbindung mit den Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Demnach besteht die Zielpopulation aus Kindern und Jugendlichen ( $\geq 13$  bis  $< 18$  Jahre) mit schubförmig-remittierender multipler Sklerose (RRMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist.

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.

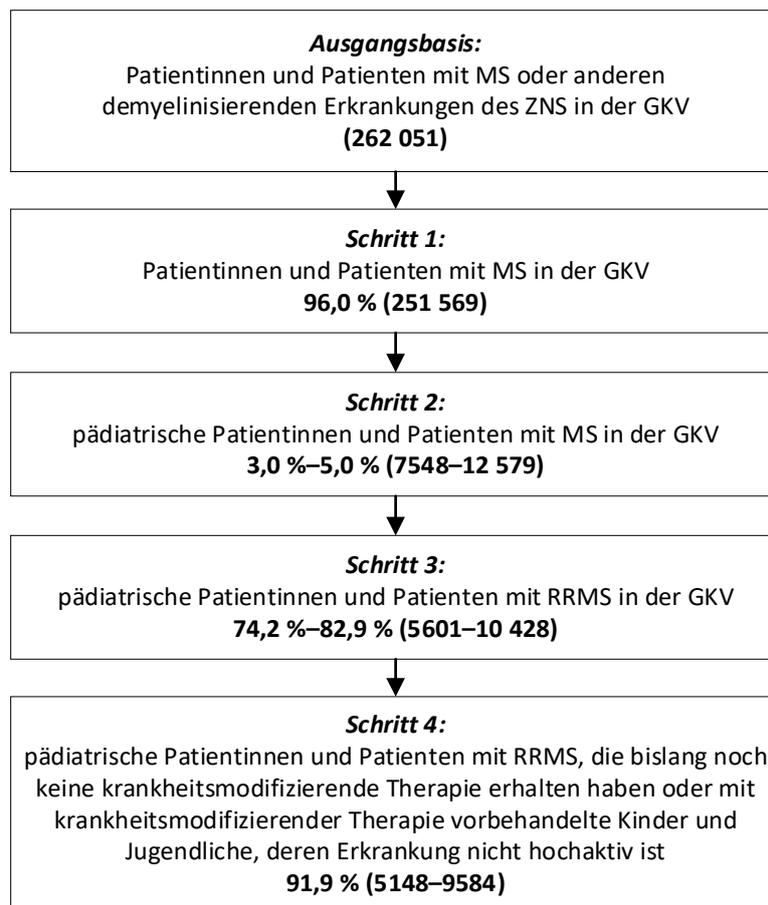
### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU führt aus, dass zwar für die Behandlung der MS bei Erwachsenen eine Vielzahl an Immuntherapeutika zugelassen seien, allerdings nicht für pädiatrische MS-Patientinnen und -Patienten, für die lediglich Glatirameracetat und Interferone (IFN) sowie Teriflunomid zur Verfügung stünden. Zusätzlich seien Therapieentscheidungen für pädiatrische MS-Patientinnen und -Patienten aufgrund schwerer Nebenwirkungen eingeschränkt (z. B. grippeähnliche Symptome als Nebenwirkungen bei IFN- $\beta$ , die zu einer hohen Therapieabbruchquote führten). Ebenso würde sich bei bis zu 30 % der pädiatrischen MS-Patientinnen und -Patienten kein Therapieerfolg durch IFN- $\beta$  und Glatirameracetat einstellen, Krankheitsdurchbrüche auftreten und auch die Darreichungsform mittels Infusion oder Injektion zu hohen Therapieabbruchquoten führen. Es bedürfe einer wirksamen oral verabreichbaren Therapieoption mit einem guten Sicherheitsprofil für pädiatrische MS-Patientinnen und -Patienten.

## II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

### II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern; Abweichungen rundungsbedingt

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MS: multiple Sklerose; pU: pharmazeutischer Unternehmer;  
RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose; ZNS: zentrales Nervensystem

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

#### **Ausgangsbasis: Patientinnen und Patienten mit MS oder anderen demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS in der GKV**

Für die Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation benutzt der pU Daten des Bundesamts für Soziale Sicherung (BAS), die im Rahmen des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA) erhoben werden. Im

herangezogenen Jahresausgleichsbescheid für das Ausgleichsjahr 2020 wird die MS zusammen mit anderen demyelinisierenden Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) in den hierarchisierten Morbiditätsgruppen (HMG) 072 (MS ohne Dauermedikation) und HMG 234 (MS mit Dauermedikation) mit der Größe „Versichertentage“ ausgewiesen [2]. Diese beinhalten die Diagnosecodes G35.- bis G37.- gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM), die zusätzlich zur MS auch andere demyelinisierende Erkrankungen des ZNS umfassen. Anhand der Anzahl der Versichertentage in HMG 072 (50 817 333) und HMG 234 (44 830 798) berechnet der pU unter der Annahme, dass alle Patientinnen und Patienten im Jahr 2020 durchgängig 365 Tage versichert waren, eine Anzahl von 262 051 Patientinnen und Patienten mit MS oder anderen demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS in der GKV (HMG 072: 139 226 Personen; HMG 234: 122 825 Personen).

### **Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit MS in der GKV**

Für die Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer MS-Diagnose (G35.- gemäß ICD-10-GM) an allen Patientinnen und Patienten mit MS und anderen demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS verweist der pU auf das Dossier zu Teriflunomid aus dem Jahr 2013 [3], in dem auf Basis einer Anfrage an das BAS ein Anteil von 4 % für Patientinnen und Patienten mit einer anderen demyelinisierenden Erkrankung für das Jahr 2010 berichtet wurde. Dementsprechend setzt der pU in den HMG 072 und HMG 234 einen Anteil von 96,0 % an und berechnet somit eine Anzahl von 251 569 Patientinnen und Patienten mit MS in der GKV.

### **Schritt 2: pädiatrische Patientinnen und Patienten mit MS in der GKV**

Der pU nutzt zur näherungsweisen Ermittlung des Anteils der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit MS ein narratives Review von Stark et al. (2009) [4], in dem berichtet wird, dass sich die MS in ca. 3 % bis 5 % der Fälle vor dem 16. Geburtstag entwickelt. Mit dieser Anteilsspanne berechnet der pU eine Anzahl von 7548 bis 12 579 pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit MS in der GKV.

### **Schritt 3: pädiatrische Patientinnen und Patienten mit RRMS in der GKV**

Der pU zieht eine Spanne von 74,2 % bis 82,9 % für den Anteil der RRMS heran.

Die Untergrenze entnimmt der pU aus einer Publikation von Flachenecker et al. (2020), die auf Basis von Daten der Jahre 2014 bis 2018 des MS-Registers der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft e. V. (DMSG) einen Anteil von 74,2 % der Patientinnen und Patienten mit RRMS an 18 030 Patientinnen und Patienten angibt [5].

Als Obergrenze verwendet der pU einen Anteil von 82,9 % aus einer von Celgene beauftragten Analyse des MS-Registers des NeuroTransData(NTD)-Verbunds, die im Dossier zu Ozanimod bereits herangezogen wurde [6]. Beim NTD handelt es sich um einen Zusammenschluss von 66 neurologisch / psychiatrisch tätigen Praxen in Deutschland, die zusammen pro Jahr etwa 600 000 Patientinnen und Patienten betreuen. In die Analyse wurden die Daten von gesetzlich versicherten Patientinnen und Patienten mit einer MS-Diagnose eingeschlossen, die zum Stichtag 31.12.2018 im NTD-Register erfasst waren und für die im Jahr 2018 mindestens 1 Visite dokumentiert ist. Demnach weisen in der NTD-Registeranalyse zum Stichtag 31.12.2018 von 10 697 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit MS 8867 eine schubförmig remittierende Verlaufsform auf.

Übertragen auf das Ergebnis des vorangegangenen Schritts berechnet der pU eine Anzahl von 5601 bis 10 428 pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit RRMS in der GKV.

#### **Schritt 4: pädiatrische Patientinnen und Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist**

Abschließend grenzt der pU die Population aus dem vorherigen Schritt weiter ein auf pädiatrische Patientinnen und Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist.

Für diesen Schritt zieht der pU erneut die von Celgene beauftragte Analyse des MS-Registers des NTD-Verbunds heran [6]. Bei den verwendeten Aufgreifkriterien in der NTD-Registeranalyse handelt es sich laut pU des Dossiers von Ozanimod um die für den Einschluss der Patientinnen und Patienten in den Studien SUNBEAM und RADIANCE B verwendeten Kriterien. Demnach lag bei 91,9 % von 3608 Patientinnen und Patienten mit RRMS, bei denen für das Jahr 2018 mindestens 1 Untersuchung durch eine Magnetresonanztomografie (MRT) dokumentiert ist, entweder keine bzw. keine angemessene Vorbehandlung vor, oder die Patientinnen und Patientinnen wiesen unter Vorbehandlung keine hohe Krankheitsaktivität auf.

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 3 schätzt der pU somit eine Anzahl von 5148 bis 9584 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

#### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Vor dem Hintergrund vergangener Verfahren ist die vom pU angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten überschätzt. Maßgeblich für diese Bewertung ist eine zu hohe vom pU veranschlagte Spanne des Anteils pädiatrischer Patientinnen und Patienten (siehe Bewertung zu Schritt 2 unten). Dies sowie

Unsicherheitsaspekte zu anderen Schritten, die die Überschätzung jedoch nicht aufwiegen, werden nachfolgend näher erläutert.

### **Zur Ausgangsbasis: Patientinnen und Patienten mit MS oder anderen demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS in der GKV**

Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren sind aufgrund der Aufgreifkriterien der relevanten HMG in den Daten des Morbi-RSA zur MS nicht enthalten [7]. Damit fehlen die Versichertentage der Patientinnen und Patienten unter 15 Jahre mit MS. Darüber hinaus ist ein neuerer Ausgleichsbescheid des BAS für das Jahr 2021 verfügbar, in dem eine höhere Anzahl an Versichertentagen für die beiden HMG 072 (51 663 097 Versichertentage) und 234 (45 282 447 Versichertentage) ausgewiesen wird [8].

#### **Zu Schritt 1: Anteil mit MS**

Es ist unklar, inwieweit sich der vom pU veranschlagte Anteilswert von 96,0 % für Patientinnen und Patienten mit MS, der sich auf Daten des Jahres 2010 bezieht, auf die heutige Situation übertragen lässt. Beispielsweise wurden die Diagnosekriterien der MS (McDonald-Kriterien) im Jahr 2017 angepasst [9].

#### **Zu Schritt 2: Anteil pädiatrischer Patientinnen und Patienten**

Die vom pU herangezogene Publikation von Stark et al. (2009) [4] zur Bestimmung des Anteils der pädiatrischen MS-Patientinnen und -Patienten wurde bereits in vorangegangenen Verfahren verwendet [10-12]. Wie bereits in diesen Dossierbewertungen beschrieben wurde, bezieht sich lediglich 1 der in der Publikation von Stark et al. (2009) [4] aufgeführten Quellen auf Deutschland, in der Daten aus einer einzelnen Klinik für die Jahre 1975 bis 1991 ausgewertet wurden [13]. Es liegen weitere Quellen mit Angaben zur Prävalenz von Kindern und Jugendlichen mit MS in Deutschland [14,15] vor, die in früheren Verfahren einen Anteil an Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren näher bei der unteren Grenze (3,0 %) oder niedriger erwarten ließen [6]. Zusätzlich wurde bereits eine höhere Anzahl von 1672 Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis 19 Jahren mit MS in der GKV als Überschätzung für die im zugehörigen Verfahren relevante Altersgruppe von  $\geq 10$  bis  $< 18$  Jahre bewertet [16], da in der Herleitung auch unter 10-jährige sowie 18- bis 19-jährige Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden. Damit stellt diese Anzahl auch für die im aktuellen Verfahren relevante und weiter eingeschränkte Altersgruppe von  $\geq 13$  bis  $< 18$  Jahre eine Überschätzung dar. Dementsprechend ist die noch höhere vom pU angegebene Anzahl von 7548 bis 12 579 pädiatrischen Patientinnen und Patienten umso stärker überschätzt.

#### **Zu Schritt 3: Anteil mit RRMS**

Der pU verwendet als Anteil pädiatrischer Patientinnen und Patienten mit RRMS eine Spanne von 74,2 % [5] bis 82,9 % [6]. Diese Anteilswerte wurden aus Daten von erwachsenen Patientinnen und Patienten abgeleitet. Studien zu Populationen aus Deutschland und

weiteren Ländern lassen einen höheren Anteilswert für RRMS bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten erwarten als vom pU veranschlagt [17-19].

#### **Zu Schritt 4: abschließende Eingrenzung auf die GKV-Zielpopulation**

Die folgenden, in den Dossierbewertungen zu Ozanimod [20] und Diroximelfumarat [12] bereits beschriebenen Unsicherheiten sind auch hier zutreffend:

- Es existiert derzeit keine einheitliche Definition für eine hohe Krankheitsaktivität, worauf auch der pU hinweist. Bei Verwendung unterschiedlicher Aufgreifkriterien können sich somit unterschiedliche Anteilswerte ergeben.
- Für die Mehrheit der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit RRMS im NTD-Register steht keine Information zu MRT-Untersuchungen zur Verfügung, weshalb sie nicht in die Auswertung einbezogen wurden.

Auch in diesem Schritt ist unklar, inwieweit sich der aus einer erwachsenen Population abgeleitete Anteilswert auf Kinder und Jugendliche von  $\geq 13$  bis  $< 18$  Jahre übertragen lässt.

#### **Einordnung in ein früheres Verfahren**

Im Beschluss zu Teriflunomid [21] benennt der G-BA bei einer weiter gefassten Patientenpopulation (Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren statt ab 13 Jahren, ansonsten gleiche Merkmale) eine Spanne von ca. 350 bis 1200 Patientinnen und Patienten. Somit ist davon auszugehen, dass die Spanne für die enger gefasste Zielpopulation im aktuellen Verfahren etwas niedriger liegen kann. Mangels weiterer Daten kann jedoch keine bessere Schätzung geliefert werden, sodass näherungsweise die Spanne aus dem damaligen Beschluss auch im aktuellen Verfahren veranschlagt werden könnte.

#### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

#### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU geht von einer gleichbleibenden Prävalenz der pädiatrischen MS in den kommenden 5 Jahren aus.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Dimethylfumarat	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>	5148–9584	Die Angabe des pU ist überschätzt. Der maßgebliche Grund hierfür ist der geringere Anteil pädiatrischer MS-Fälle im Vergleich zur vom pU verwendeten Quelle.
<p>a. Angabe des pU</p> <p>b. 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>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MS: multiple Sklerose; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose</p>			

## **II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- IFN-β 1a oder
- IFN-β 1b oder
- Glatirameracetat

unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus.

Für IFN-β 1a, IFN-β 1b und Glatirameracetat macht der pU Angaben für unterschiedliche Präparate sowie für IFN-β 1a für unterschiedliche Darreichungsformen. In der folgenden Bewertung wird für IFN-β 1b und Glatirameracetat jeweils das wirtschaftlichste vom pU dargestellte Präparat berücksichtigt. Für IFN-β 1a werden beide vom pU aufgeführten Präparate bewertet, da der Fachinformation des – bezogen auf die Arzneimittelkosten pro Jahr – höherpreisigen Präparates [22] im dortigen Abschnitt 4.2 zu entnehmen ist, dass 1 Studie zufolge das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt, während der Fachinformation des wirtschaftlicheren Präparates [23] im dortigen Abschnitt 4.2 ein Verweis auf eine eingeschränktere Datenlage und der explizite Hinweis zu entnehmen ist, dass eine Dosierungsempfehlung für Kinder und Jugendliche nicht gegeben werden kann.

Die Kosten unterscheiden sich teilweise zwischen dem 1. Behandlungsjahr und den Folgejahren. Die Angaben des pU beziehen sich auf die Folgejahre. Dies ist nachvollziehbar, da es sich bei der RRMS um eine chronische Erkrankung handelt und den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer zu entnehmen ist [1,22-25].

### **II 2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Dimethylfumarat sowie den Präparaten der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [1,22-25].

### **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Dimethylfumarat sowie den Präparaten der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [1,22-25], wobei der pU – mangels Dosierungsangaben für Kinder und Jugendliche [22,23,25] – für die beiden Präparate mit Interferon-β 1a sowie für Glatirameracetat die Dosierung für Erwachsene ansetzt.

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Dimethylfumarat sowie der Präparate der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.05.2022 wieder. Bei IFN- $\beta$  1b steht eine wirtschaftlichere Packungsgröße zur Verfügung.

### **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU setzt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Für Glatirameracetat entspricht dies der Fachinformation [25]. Für die weiteren Präparate entstehen jedoch Kosten, beispielsweise für die Überwachung der Leberfunktion [23,24], die Bestimmung eines großen Blutbilds [1] oder des Serum-Alaninaminotransferase-Spiegels [22], die der pU nicht veranschlagt.

### **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Für alle Therapien bestehen die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten ausschließlich aus Arzneimittelkosten.

Der pU ermittelt für Dimethylfumarat Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr in Höhe von 11 267,59 €. Diese sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind – bei Veranschlagung der Dosierung für Erwachsene – für die Präparate mit IFN- $\beta$  1a plausibel. Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für IFN- $\beta$  1b sind überschätzt, da es eine wirtschaftlichere Packungsgröße gibt. Für IFN- $\beta$  1a und IFN- $\beta$  1b fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind – bei Veranschlagung der Dosierung für Erwachsene – für Glatirameracetat in der Größenordnung plausibel.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Dimethylfumarat	Kinder und Jugendliche (≥ 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	11 267,59	0	0	11 267,59	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
IFN-β 1a		20 343,67– 22 560,61 <sup>b</sup>	0	0	20 343,67– 22 560,61 <sup>b</sup>	
IFN-β 1b		17 151,07	0	0	17 151,07	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind überschätzt, da es eine wirtschaftlichere Packungsgröße gibt. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Glatirameracetat		13 121,02 <sup>b</sup>	0	0	13 121,02 <sup>b</sup>	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
<p>a. Angaben des pU  b. Die Angaben beruhen auf den Dosierungsempfehlungen für Erwachsene laut Fachinformationen [22,23,25].  GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IFN: Interferon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose</p>						

## II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt korrekt die Kontraindikationen von Dimethylfumarat gemäß der Fachinformation [1] wieder. Laut pU seien Therapieabbrüche meist aufgrund mangelnder Wirksamkeit oder Nebenwirkungen erfolgt. Der pU nimmt an, dass Dimethylfumarat – auch in der pädiatrischen Indikation – überwiegend im ambulanten Bereich eingesetzt wird. Laut pU kann zum jetzigen Zeitpunkt keine Abschätzung des zu erwartenden veränderten Versorgungsanteils vorgenommen werden.

### II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Biogen Netherlands. Fachinformation Tecfidera<sup>TM</sup> 120 mg/240 mg magensaftresistente Hartkapseln. 2022.
2. Bundesamt für Soziale Sicherung. Jahresausgleichbescheid 2020 - Risikogruppenanteile [online]. 2021. URL: [https://www.bundesamtsozialesicherung.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile/20211116Risikogruppenanteile\\_Jahresausgleich\\_2020.xlsx](https://www.bundesamtsozialesicherung.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile/20211116Risikogruppenanteile_Jahresausgleich_2020.xlsx).
3. Sanofi-aventis groupe. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Teriflunomid (AUBAGIO) - Modul 3 A [online]. 2013. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-396/2013-09-25\\_Modul3A\\_Teriflunomid.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-396/2013-09-25_Modul3A_Teriflunomid.pdf).
4. Stark W, Gärtner J. Multiple Sklerose (Enzephalomyelitis disseminata) des Kindes- und Jugendalters. Monatsschr Kinderheilkd 2009; 157(1): 67-80.
5. Flachenecker P, Eichstädt K, Berger K et al. Multiple Sklerose in Deutschland: aktualisierte Auswertungen des MS-Registers der DMSG 2014–2018. Fortschr Neurol Psychiatr 2020; 88(07): 436-450. 436. <https://dx.doi.org/10.1055/a-0985-4124>.
6. Celgene. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ozanimod (Zeposia) - Modul 3 A [online]. 2020. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3831/2020-07-10\\_Modul3A\\_Ozanimod.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3831/2020-07-10_Modul3A_Ozanimod.pdf).
7. Bundesamt für Soziale Sicherung. ICD-spezifische Gültigkeitskriterien zur Gruppierung von ICD-Kodes in Dx- (DXG) und (hierarchisierte) Morbiditätsgruppen ((H)MG) im Berichtsjahr 2020 für das Ausgleichsjahr 2021. Anlage 1a zu den Festlegungen nach § 8 Abs. 4 RSAV [online]. 2020. URL: [https://www.bundesamtsozialesicherung.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/2021/03\\_Klassifikation\\_AJ2021\\_Festlegung.zip](https://www.bundesamtsozialesicherung.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/2021/03_Klassifikation_AJ2021_Festlegung.zip).
8. Bundesamt für Soziale Sicherung. Jahresausgleichbescheid 2021 - Risikogruppenanteile [online]. 2022 [Zugriff: 21.09.2023]. URL: [https://www.bundesamtsozialesicherung.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Datenzusammenstellung\\_und\\_Auswertung/20221116Risikogruppenanteile\\_Jahresausgleich\\_2021.xlsx](https://www.bundesamtsozialesicherung.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Datenzusammenstellung_und_Auswertung/20221116Risikogruppenanteile_Jahresausgleich_2021.xlsx).
9. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol 2018; 17(2): 162-173.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ocrelizumab (multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a18-06\\_ocrelizumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a18-06_ocrelizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ponesimod (multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-83\\_ponesimod\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-83_ponesimod_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Diroximelfumarat (multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-172\\_diroximelfumarat\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-172_diroximelfumarat_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
13. Sindern E, Haas J, Stark E et al. Early onset MS under the age of 16: clinical and paraclinical features. *Acta Neurol Scand* 1992; 86(3): 280-284. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.1992.tb05086.x>.
14. Holstiege J, Steffen A, Goffrier B et al. Epidemiologie der Multiplen Sklerose–eine populationsbasierte deutschlandweite Studie. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland 2017.
15. Frahm N, Peters M, Bätzing J et al. Prevalence of pediatric multiple sclerosis in Germany: A nationwide population-based analysis. *Eur J Neurol* 2021; 28(9): 3173-3176. <https://dx.doi.org/10.1111/ene.15015>.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Teriflunomid (multiple Sklerose bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-96\\_teriflunomid\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-96_teriflunomid_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
17. Broła W, Steinborn B, Niewada M et al. Pediatric-onset multiple sclerosis in Poland: A registry-based retrospective cohort study. *Mult Scler Relat Disord* 2022; 57: 103344. <https://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2021.103344>.
18. Reinhardt K, Weiss S, Rosenbauer J et al. Multiple sclerosis in children and adolescents: incidence and clinical picture–new insights from the nationwide German surveillance (2009–2011). *Eur J Neurol* 2014; 21(4): 654-659.
19. Waldman A, Ness J, Pohl D et al. Pediatric multiple sclerosis; Clinical features and outcome. *Neurology* 2016; 87(9 Suppl 2): S74-S81. <https://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000003028>.

20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ozanimod (multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a20-59\\_ozanimod\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-59_ozanimod_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Teriflunomid (neues Anwendungsgebiet: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose, 10 - 17 Jahre) [online]. 2022 [Zugriff: 21.09.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5235/2022-01-20\\_AM-RL-XII\\_Teriflunomid\\_D-700\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5235/2022-01-20_AM-RL-XII_Teriflunomid_D-700_BAnz.pdf).
22. Merck Europe. Fachinformation Rebif 44 Mikrogramm. 2020.
23. Biogen Netherlands. Fachinformation AVONEXTM 30 Mikrogramm. 2019.
24. Novartis Pharma. Fachinformation Extavia. 2020.
25. Mylan Germany. Fachinformation CLIFT 20 mg/ml. 2020.