

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage IV (Therapiehinweise) – Aufhebung „Alemtuzumab“

Vom 18. Juli 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Bürokratiekostenermittlung	6
4.	Verfahrensablauf	6

1. Rechtsgrundlage

Nach § 92 Absatz 2 SGB V soll der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V Hinweise aufnehmen, die dem Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel ermöglichen. Die Hinweise sind zu einzelnen Indikationsgebieten aufzunehmen, so dass sich für Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zu den Therapiekosten und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt; § 73 Absatz 8 Satz 3 bis 6 SGB V gilt entsprechend. Nach § 92 Absatz 2 Satz 7 SGB V können in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen gegeben werden; § 92 Absatz 2 Sätze 3 und 4 sowie § 92 Absatz 1 Satz 1 dritter Halbsatz gelten entsprechend. Die Therapiehinweise können Empfehlungen zu den Anteilen einzelner Wirkstoffe an den Verordnungen im Indikationsgebiet vorsehen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der G-BA ist aus Anlass seiner Beratungen zur Aktualisierung des Therapiehinweises Alemtuzumab zu dem Ergebnis gelangt, den Therapiehinweise zu:

*„Alemtuzumab (z. B. Lemtrada®)**

Beschluss vom: 15.09.2016

In Kraft getreten am: 21.12.2016

BAnz AT 20.12.2016 B4“

aufzuheben.

Ausgangspunkt für die Erstellung des Therapiehinweises 2016 war das seinerzeit zugelassene Anwendungsgebiet:

„LEMTRADA ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.“ (Fachinformation Lemtrada® Stand Dezember 2013)

Nach Durchführung eines durch die Europäische Kommission veranlassten Risikobewertungsverfahrens gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 erfolgte am 16. Januar 2020 eine Änderung der Zulassung für das Humanarzneimittel Lemtrada® mit dem Wirkstoff Alemtuzumab durch die Europäische Kommission. Ein wesentlicher Bestandteil dieser Änderung ist die Einschränkung des Anwendungsgebietes von Lemtrada®:

„LEMTRADA ist angezeigt für die krankheitsmodifizierende Monotherapie bei Erwachsenen mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS) bei folgenden Patientengruppen:

- *Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz vollständiger und angemessener Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (disease modifying therapy, DMT)*

oder

- *Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierender Multipler Sklerose, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen in der MRT des*

Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.“ (Fachinformation Lemtrada®: Stand Juli 2023)

Des Weiteren wurden wesentliche Änderungen in der Darstellung des Sicherheitsprofils und des Risikomanagements vorgenommen.

Um der Einschränkung des Anwendungsgebiets und Anpassung der Fachinformation von Lemtrada® Rechnung zu tragen, wurde dem Therapiehinweis mittels eines Beschlusses des G-BA vom 16. April 2020 eine Fußnote hinzugefügt. Zur Vermeidung von Unklarheiten angesichts der abweichenden inhaltlichen Aussagen im Beschluss von 2016 und der Zulassungseinschränkung von 2020, hielt es der Unterausschuss Arzneimittel damals für angemessen, zeitnah vor abschließender Prüfung des Aktualisierungsbedarfs einen entsprechenden redaktionellen Hinweis in den Therapiehinweis aufzunehmen, um klarzustellen, dass die insbesondere aufgrund der Änderung der Zulassung von Lemtrada® strengeren Vorgaben der aktuell gültigen Fachinformation von Lemtrada® zu berücksichtigen sind.

Des Weiteren beauftragte der G-BA mit Beschluss vom 16. Juli 2020 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer vergleichenden Nutzenbewertung der Wirkstoffe Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver RRMS trotz vollständiger und angemessener Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie mit dem Ziel der Erstellung eines wirkstoffübergreifenden Therapiehinweises zur Behandlung der RRMS. Mit einem Beschluss vom 19. November 2021 wurde dieser Auftrag um die Wirkstoffe Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod ergänzt.

Die Bewertung erfolgte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Der am 4. Oktober 2023 veröffentlichte Bericht¹ des IQWiGs widmete sich dabei auf Basis der denkbaren Therapiestrategien:

- Eskalation von einer Basistherapie auf eine hochwirksamere Therapie²
- Deeskalation, also Aussetzen der Therapie oder Wechsel zu einer Basistherapie bei Fehlen von Krankheitsaktivität, nicht tolerierbaren Nebenwirkungen, geplanter Schwangerschaft oder hohem Alter
- Wechsel zu einer anderen Basis- bzw. Eskalationstherapie

folgenden Fragen der Nutzenbewertung:

1. Eskalationstherapie versus Basistherapie²
2. Eskalationstherapie mit Möglichkeit der Deeskalation vs. Basistherapie
3. Eskalationstherapie versus Eskalationstherapie mit Möglichkeit der Deeskalation
4. Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb einer Therapiestrategie.

Für die Fragestellungen 2 und 3 zu Eskalationstherapien mit der Möglichkeit der Deeskalation konnten keine relevanten Studien identifiziert werden.

1 Bericht [A20-60] Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose <https://www.iqwig.de/projekte/a20-60.html> (Zugriff:27.03.2024)

2 Im IQWiG-Bericht A20-60 wurden Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod und Teriflunomid als Eskalationstherapeutika betrachtet, Interferone und Glatimeracetat als Basistherapeutika

Entsprechend kann auch keine auf klinischen Studien basierende Empfehlung zu Deeskalationstherapien abgeleitet werden.

Für die Fragestellung 1 lag nur eine Studie mit aussagekräftigen Daten vor. In dieser Studie wurde eine Eskalationstherapie mit Alemtuzumab mit Interferon-beta 1a verglichen. Entscheidend für die Fragestellung waren dabei Ergebnisse für Studienteilnehmende, die zu Studienbeginn von einer anderen Basistherapie auf Interferon-beta 1a wechselten. In der Gesamtschau aller Endpunkte, für die Ergebnisse vorliegen, zeigte sich für diese Patientinnen und Patienten eine Überlegenheit der Eskalation auf Alemtuzumab gegenüber dem Wechsel auf die Basistherapie Interferon-beta 1a.

Vor dem Hintergrund, dass Alemtuzumab im Vergleich zu Interferonen ausgeprägtere, schwerere sowie mitunter lebensbedrohliche und zeitverzögert auftretende Nebenwirkungen zeigt und dass für weitere Eskalationstherapeutika auf Basis der vorliegenden Daten keine Aussagen möglich sind, lässt sich aus den Ergebnissen des IQWiG-Berichts keine evidenzbasierte Empfehlung zur Anwendung von Eskalationstherapien versus Basistherapien bei einem Wechsel der Therapie ableiten.

Da die für den Bericht vorliegende Evidenz nur eine Dauer von 2 Jahren für den Vergleich abdeckt, ist die Datengrundlage auch nicht geeignet, Aussagen zu zeitverzögert auftretenden schweren Nebenwirkungen unter Alemtuzumab im Vergleich zu Interferonen abzuleiten.

Für die Fragestellung 4, den Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb einer Therapiestrategie, war auf Basis der vorliegenden Daten nur ein Vergleich für die Eskalationstherapie möglich. Innerhalb der Eskalationstherapie lagen Studiendaten zu den Wirkstoffen Alemtuzumab, Cladribin, Fingolimod, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod und Teriflunomid vor. Für die Wirkstoffe Dimethylfumarat und Ocrelizumab wurden seitens der Hersteller keine Daten für die vorliegende Bewertung übermittelt. Für den Wirkstoff Natalizumab wurden keine relevanten Studien identifiziert.

Direkt vergleichende Studien lagen für die Wirkstoffe Ofatumumab und Ponesimod vor, jeweils im Vergleich mit Teriflunomid. Ein höherer oder geringerer Nutzen beziehungsweise Schaden war auf Basis der vorliegenden Daten ausschließlich aus den direkten Vergleichen der Eskalationstherapien ableitbar. Für den überwiegenden Teil der weiteren Vergleiche fehlten Daten gänzlich oder wurden von den zuständigen Herstellern nicht übermittelt. Teilweise wurden relevante Endpunkte in einzelnen Studien nicht erhoben oder es zeigten sich keine Vor- oder Nachteile zwischen den untersuchten Wirkstoffen.

Für den Vergleich von Ofatumumab gegenüber Teriflunomid zeigen sich ausschließlich Hinweise zum Vorteil von Ofatumumab, und zwar in den Endpunkten bestätigte Krankheitschübe (jährliche Schubrate, Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub), bestätigte Behinderungsprogression sowie Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Nutzen von Ofatumumab gegenüber Teriflunomid.

Für den Vergleich von Ponesimod gegenüber Teriflunomid zeigt sich einerseits ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen im Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate), andererseits ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ponesimod im Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Beim Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse sind allerdings insgesamt nur wenige Ereignisse aufgetreten. In der Gesamtschau ergibt sich daher ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Ponesimod gegenüber Teriflunomid.

Der beobachtete Hinweis auf einen höheren Nutzen des gemäß aktueller Leitlinie³ der Wirkstoffkategorie 3 zugeordneten Ofatumumabs gegenüber dem als Wirkstoffkategorie 1 klassifizierten Teriflunomid sowie der Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen des in der Wirksamkeitskategorie 2 verorteten Ponesimods gegenüber Teriflunomid stellen insbesondere vor dem Hintergrund der fehlender Aussagemöglichkeiten zu den weiteren untersuchten Wirkstoffen keine geeignete Grundlage für evidenzbasierte Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von RRMS-Therapeutika dar.

Zusammenfassend konnte das IQWiG aufgrund fehlender Daten keine oder nur sehr begrenzte Aussagen zur wirkstoffübergreifenden Betrachtung der verschiedenen Wirkstoffe zur Behandlung der RRMS im Verhältnis zueinander treffen. Auch waren Aussagen zu Deeskalationsstrategien nicht möglich.

Darüber hinaus liegt keine Evidenz aus vergleichenden Langzeitbeobachtungen vor, sodass keine Aussagen zu schweren zeitverzögert auftretenden Nebenwirkungen im Vergleich der Wirkstoffe untereinander möglich waren.

Als Folge ergaben die Beratungen des G-BA, dass auf Grundlage der vorhandenen klinischen Evidenz aktuell keine angemessenen Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise möglich sind und der anvisierte wirkstoffübergreifende Therapiehinweis bis auf Weiteres nicht in einer Weise umgesetzt werden kann, die die Versorgung der Versicherten verbessert.

In den auf die Vorstellung des IQWiG-Berichts folgenden Beratungen zur Aktualisierung des bestehenden Therapiehinweises Alemtuzumab kam der G-BA zu dem Schluss, dass der Therapiehinweis aufzuheben ist. Die für die Erstellung des Therapiehinweises ausschlaggebenden Nebenwirkungen von Alemtuzumab, die oftmals ausgeprägter und schwerer sind als die von anderen Wirkstoffen zur Behandlung der RRMS wie CD-20-Antikörpern, Cladribin, Dimethylfumarat, Glatimeracetat, Interferon-beta, Natalizumab, Sphingosin-1-phosphat-Rezeptor-Modulatoren oder Teriflunomid und die mitunter lebensbedrohlich sein und zeitverzögert auftreten können, werden im Vergleich zum Zeitpunkt der Erstellung des Therapiehinweises stärker in der Fachinformation und medizinischen Publikationen berücksichtigt.

So finden sich maßgebliche Inhalte des Therapiehinweises seit der Einschränkung des Anwendungsgebiets von Lemtrada® vom 16. Januar 2020 in der Fachinformation des Fertigarzneimittels. Auch scheinen rote-Hand-Briefe, Schulungsmaterial, Leitlinienempfehlungen sowie eine vergrößerte Anzahl von Therapieoptionen zur Behandlung der hochaktiven RRMS zu einem zurückhaltendem Ordnungsverhalten von Alemtuzumab geführt zu haben. Ordnungszahlen legen den Schluss nahe, dass Alemtuzumab, insbesondere unter Beachtung der Prävalenz der Multiplen Sklerose und im Vergleich zu Ordnungszahlen anderer der laut aktueller Leitlinie³ der Wirksamkeitskategorie 3 zugehörigen Wirkstoffe, lediglich in Einzelfällen und als letzte Therapieoption verabreicht wird. Demzufolge besteht aktuell kein konkreter über den bestehenden Therapiehinweis hinausgehender Anlass für Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise, der eine Aktualisierung des Therapiehinweises rechtfertigen könnte. Mit Blick auf die Limitationen der Datengrundlage sind wünschenswerte Aussagen zu Deeskalationsstrategien, eines wirkstoffübergreifenden Vergleiches von RRMS Therapeutika sowie Hinweise zur Anwendung von Eskalationstherapien versus Basistherapien nicht umsetzbar.

3 Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-050I_S2k_Diagnose-Therapie-Multiple-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte-Erkrankungen_2024-01.pdf (Zugriff: 27.03.2024)

Das ursprünglich 2020 mit der Beauftragung des IQWiG zur Erstellung einer vergleichenden Nutzenbewertung der Wirkstoffe Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab und Teriflunomid verfolgte Ziel der Erstellung eines wirkstoffübergreifenden Therapiehinweises zur Behandlung der RRMS oder der Aktualisierung der bestehenden Therapiehinweise zu Alemtuzumab und Natalizumab konnte mangels hinreichender Datenlage im Ergebnis nicht umgesetzt werden. Im Gegensatz zu Alemtuzumab konnten zu Natalizumab keine für den Bericht relevanten Studien identifiziert werden, so dass der Therapiehinweis zu Natalizumab und die diesem zugrunde gelegte Datenlage weiterhin Bestand hat.

Der Therapiehinweis zu Alemtuzumab war jedoch aufzuheben, da dieser durch die Einschränkung der Zulassung und neuerer Datengrundlagen in der bisherigen Form nicht fortbestehen kann.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Zur Aktualisierung von Therapiehinweisen hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie den Vertretern/Vertreterinnen der Patientenorganisationen zusammensetzt. Diese Arbeitsgruppe hat nach der Vorstellung des IQWiG-Berichts „*Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose*“ in ihrer Sitzung am 16. Oktober 2023 und in den darauffolgenden Sitzungen am 4. Dezember 2023, 15. Januar 2024, 12. Februar 2024, 18. März 2024 und 15. April 2024 über bestehende Aktualisierungsbedarfe von Therapiehinweisen und die daraus zu ziehenden Konsequenzen beraten.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Juni 2024 über die Aufhebung des Therapiehinweises Alemtuzumab beraten und den Beschlussvorschlag konsentiert.

In seiner Sitzung am 18. Juli 2024 hat das Plenum die Aufhebung des Therapiehinweises beschlossen.

Für die Änderung der Arzneimittel-Richtlinien solcherart, d. h. die Aufhebung von bestehenden Regelungen, ist es nicht erforderlich, ein Stellungnahmeverfahren nach § 92 Absatz 3a SGB V durchzuführen. Sinn und Zweck der Regelung zur Durchführung von Stellungnahmeverfahren ist es in erster Linie, dass den anhörungsberechtigten Organisationen Gelegenheit gegeben wird, zu der inhaltlichen Sachgerechtigkeit einer Richtlinienregelung und ihrer Folgewirkung Stellung nehmen zu können. Dies ist entbehrlich, weil mit der Aufhebung des Therapiehinweises zu Alemtuzumab dessen Verordnungsfähigkeit lediglich auf die gesetzliche Ausgangslage rückbezogen wird und die Regelungswirkung insoweit entfällt.

Unbenommen hiervon ist die Möglichkeit des G-BA zu einem weitergehenden Regelungsbedarf hinsichtlich der wirtschaftlichen Ordnungsweise die Erstellung eines Therapiehinweises zu beraten und insoweit ein Stellungnahmeverfahren einzuleiten.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	16. Oktober 2023	Vorstellung des IQWiG-Berichts A20-60 und Beratung
AG Nutzenbewertung	4. Dezember 2023 15. Januar 2024 12. Februar 2024	Beratung
Unterausschuss Arzneimittel	12. März 2024	Abnahme des IQWiG-Berichts A20-60
AG Nutzenbewertung	18. März 2024 15. April 2024	Beratung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juni 2024	Beratung und Konsentierung der Beschluss- vorlage zur Änderung der Arzneimittel- Richtlinie
Plenum	18. Juli 2024	Beschlussfassung

Berlin, den 18. Juli 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken