

Ublituximab (multiple Sklerose)

2. Addendum zum Projekt A24-13

A horizontal bar composed of 18 colored segments in various shades of blue and grey. A dark blue segment in the middle contains the word 'ADDENDUM' in white capital letters.

ADDENDUM

Projekt: G24-14

Version: 1.0

Stand: 12.07.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1825

DOI: 10.60584/G24-14

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Ublituximab (multiple Sklerose) – 2. Addendum zum Projekt A24-13

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

11.06.2024

Interne Projektnummer

G24-14

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/G24-14>

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ublituximab (multiple Sklerose); 2. Addendum zum Projekt A24-13 [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/G24-14>.

Schlagwörter

Ublituximab, Multiple Sklerose, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

Ublituximab, Multiple Sclerosis, Health Care Costs, Epidemiology

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Stefan Kobza
- Sonja Schiller
- Anja Schwalm

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	2
2.1 Zusätzliche Unterlagen des pU.....	2
2.2 Zusammenfassung.....	7
3 Kosten der Therapie für die GKV	9
3.1 Behandlungsdauer.....	10
3.2 Verbrauch	10
3.3 Kosten je Wirkstoff.....	10
3.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	10
3.5 Jahrestherapiekosten	10
3.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	12
4 Literatur	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten	8
Tabelle 2: Kosten für die GKV pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten je Fragestellung	3

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BAS	Bundesamt für Soziale Sicherung
DMSG	Deutsche multiple Sklerose Gesellschaft e. V.
EDSS	Expanded Disability Status Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
IFN	Interferon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Morbi-RSA	morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MS	multiple Sklerose
NTD	NeuroTransData
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RMS	Relapsing Multiple Sclerosis (schubförmige multiple Sklerose)
RRMS	Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (schubförmig remittierende multiple Sklerose)
SPMS	Secondary Progressive Multiple Sclerosis (sekundär progrediente multiple Sklerose)

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 11.06.2024 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A24-13 (Ublituximab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Ublituximab wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) mit seiner Stellungnahme vom 23.05.2024 [2] ergänzende Ausführungen zur Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in Teilpopulationen der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie der Kosten der Therapie für die GKV an den G-BA übermittelt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [3].

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU zusätzlich vorgelegten Berechnungen und Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie zu Kosten der Therapie für die GKV unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.

2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Die Zielpopulation besteht aus erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung [4].

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien in

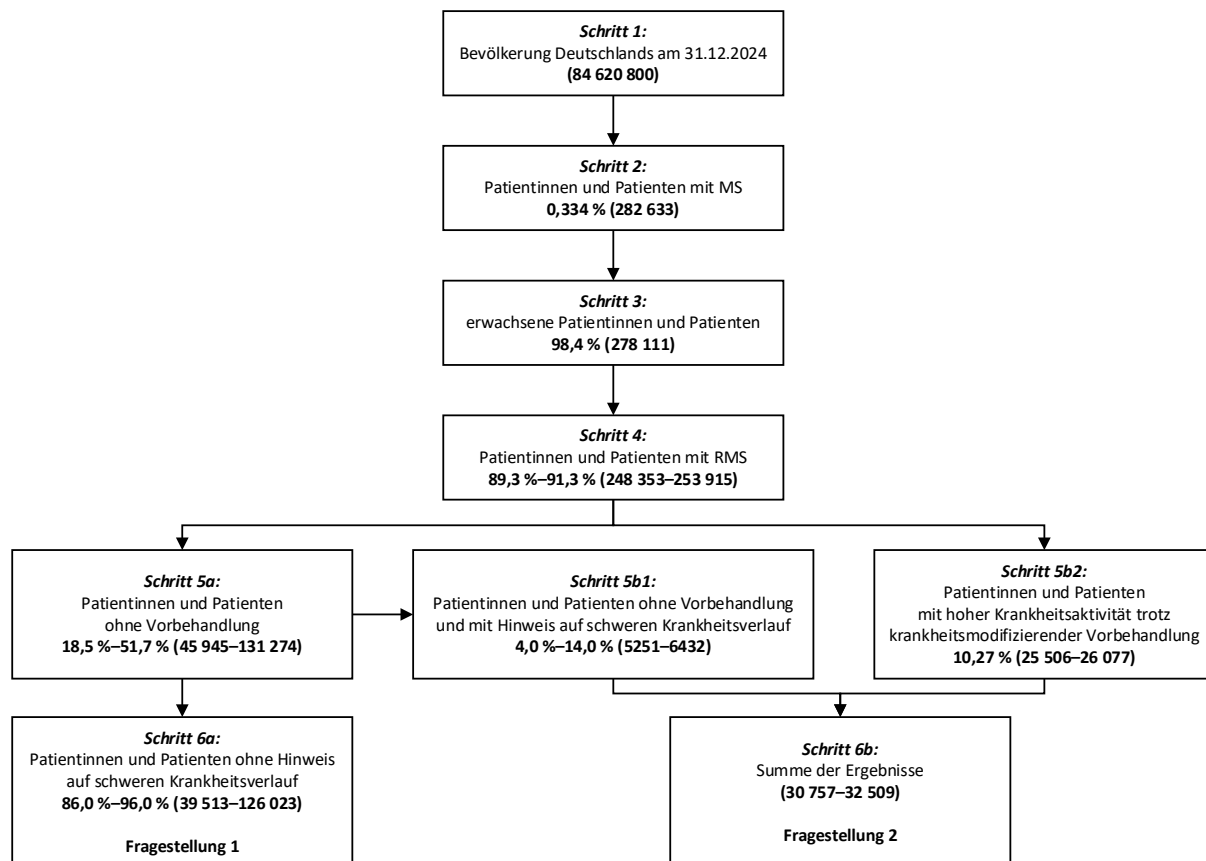
- Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen (Fragestellung 1) und
- Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, sowie Erwachsene, die trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie einen aktiven Krankheitsverlauf zeigen (Fragestellung 2).

2.1 Zusätzliche Unterlagen des pU

In der Dossierbewertung wurde darauf hingewiesen, dass der pU keine Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten je Fragestellung geliefert hatte [1]. Vor diesem Hintergrund liefert er im Rahmen seiner Stellungnahme [2] eine Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten je Fragestellung.

Beschreibung des Vorgehens

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten je Fragestellung über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Personen für den jeweiligen Schritt in Klammern

MS: multiple Sklerose; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RMS: schubförmige multiple Sklerose

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten je Fragestellung

Schritt 1: Bevölkerung Deutschlands am 31.12.2024

Der pU zieht den vom Statistischen Bundesamt für Deutschland zum 31.12.2024 angegebenen Bevölkerungsstand von 84 620 800 Personen heran. Er basiert auf den Ergebnissen der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021), Variante G2-L2-W2 (Geburtenrate, Lebenserwartung und Wanderungssaldo jeweils moderat) [5].

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit MS

Der pU entnimmt dem Dossier zu Ponesimod aus dem Jahr 2021 [6] eine Anzahl von 278 030 im Jahr 2019 an multipler Sklerose (MS) Erkrankten in Deutschland. Diese Anzahl basiert auf Daten des Bundesamts für Soziale Sicherung (BAS; bis Ende 2019: Bundesversicherungsamt), die im Rahmen des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA) erhoben werden. Zusätzlich entnimmt der pU dem Dossier für den Stichtag 30.06.2020 einen Bevölkerungsstand von 83 122 889 Personen in Deutschland. Die daraus berechnete Prävalenzrate von 334 MS-Erkrankten je 100 000 Einwohner – entspricht 0,334 % – wendet der pU auf den Bevölkerungsstand aus Schritt 1 an.

Schritt 3: erwachsene Patientinnen und Patienten

Einer Publikation von Frahm et al. [7] entnimmt der pU für pädiatrische MS-Patientinnen und -Patienten für das Jahr 2018 eine Prävalenzrate von 5,4 je 100 000 Personen. Sie basiert auf einer Analyse ambulanter Abrechnungsdaten aller für die GKV akkreditierten Ärztinnen und Ärzte zu Personen von 0 bis 17 Jahren in den Jahren 2009 bis 2018 (N = 11 381 939 im Jahr 2018). Personen mit MS wurden über mindestens 1 dokumentierte gesicherte Diagnose G35.- (Multiple Sklerose [Encephalomyelitis disseminata]) gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) im jeweiligen Jahr identifiziert.

Aus den Prävalenzraten pädiatrischer (5,4 je 100 000) und erwachsener (334 je 100 000, siehe Schritt 2) Personen berechnet der pU einen Anteil von 1,6 % für die pädiatrischen und im Umkehrschluss 98,4 % für die erwachsenen Patientinnen und Patienten.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit RMS

Der pU entnimmt dem Dossier zu Ponesimod aus dem Jahr 2021 [6] eine Spanne von 89,3 % bis 91,3 % für erwachsene Patientinnen und Patienten mit RMS.

Die untere Grenze basiert auf Daten des Registers der Deutschen multiple Sklerose Gesellschaft e. V. (DMSG). Auf Basis der Daten aus dem Jahr 2019 beträgt der Anteil von Patientinnen und Patienten mit schubförmig remittierender MS (RRMS) 73,3 % und mit sekundär progredienter MS (SPMS) 16,0 % [8]. Der pU veranschlagt als untere Grenze für RMS die Summe von 89,3 %.

Die obere Grenze basiert auf einer Publikation von Weih et al. [9] zu Daten des MS-Registers des NeuroTransData(NTD)-Verbunds aus den Jahren 2010 bis 2018. Zum Stand der Publikation deckte das Register schätzungsweise 9,7 % aller MS-Patientinnen und -Patienten in Deutschland ab. Der pU veranschlagt als obere Grenze für RMS die Summe (91,3 %) der in der Publikation angegebenen Anteilswerte von 76,7 % (für RRMS) und 14,6 % (für SPMS).

Fragestellung 1: Schritte 5a und 6a

Schritt 5a: Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung

Für die untere Grenze veranschlagt der pU für Patientinnen und Patienten ohne aktuelle Therapie einen Anteilswert von 18,5 %. Diesen leitet er aus dem Berichtsband 2022 der DMSG [10] ab. Hierzu entnimmt der pU zunächst jeweils in Summe eine Anzahl von 9622 Patientinnen und Patienten mit RRMS und 1626 Patientinnen und Patienten mit SPMS im Register. 13,9 % derjenigen mit RRMS und 45,7 % derjenigen mit SPMS erhielten zum Zeitpunkt der letzten Konsultation keine immunmodulatorische / kausale Therapie [10]. Für die untere Grenze geht der pU durch Gewichtung der Anteile summiert über RRMS und SPMS

für RMS von einem Anteilswert von 18,5 % der Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung aus.

Für die obere Grenze zieht der pU eine Publikation von Holstiege et al. [11] heran. Darin werden Ergebnisse einer Analyse ambulanter Abrechnungsdaten aller für die GKV akkreditierten Ärztinnen und Ärzte in den Jahren 2012 bis 2019 berichtet. Personen mit MS wurden über mindestens 2 dokumentierte gesicherte Diagnosen G35.- (Multiple Sklerose [Encephalomyelitis disseminata]) gemäß ICD-10-GM im jeweiligen Jahr identifiziert. Der Publikation zufolge lag die Verschreibungsrate krankheitsmodifizierender Arzneimittel im Jahr 2019 bei 483 je 1000 (entspricht 48,3 %) der so identifizierten MS-Patientinnen und -Patienten. Für die verbleibenden 51,7 % geht der pU von keiner Vorbehandlung aus und setzt diesen Anteilswert für die obere Grenze an.

Schritt 6a: Patientinnen und Patienten ohne Hinweis auf schweren Krankheitsverlauf

Der pU verweist auf ein Review [12], dem zu entnehmen ist, dass in einer größeren Studie von Menon et al. [13] 4,0 % bis 14,0 % der Patientinnen und Patienten die Kriterien einer „aggressiven MS“ erfüllten. In der zugrunde liegenden Originalarbeit [13] ist angegeben, dass sich die Spanne auf 5891 Patientinnen und Patienten mit im Erwachsenenalter begonnener MS bezieht, die von 1980 bis 2009 in die British-Columbia-MS-Datenbank aufgenommen wurden. Dabei basiert die Definition der „aggressiven MS“

- auf dem Auftreten von SPMS innerhalb von 3 Jahren seit dem Beginn eines schubförmigen Verlaufs (zutreffend auf 4,0 % der Patientinnen und Patienten) bzw.
- auf einem bestätigten Wert ≥ 6 auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS) bis zum Alter von 40 Jahren (zutreffend auf 14,0 % der Patientinnen und Patienten).

Für die verbleibenden 86,0 % bis 96,0 % geht der pU von keinem Hinweis auf einen schweren Krankheitsverlauf aus.

Für die Fragestellung 1 geht der pU somit insgesamt von einer Anzahl von 39 513 bis 126 023 Patientinnen und Patienten aus.

Fragestellung 2: Schritte 5b1, 5b2 und 6b

Schritt 5b1: Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung und mit Hinweis auf schweren Krankheitsverlauf

Der pU geht davon aus, dass die Differenz der Patientenzahlen aus Schritt 5a (ohne Vorbehandlung) und Schritt 6a (ohne Hinweis auf einen schweren Krankheitsverlauf) die Anzahl der Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung und mit Hinweis auf einen schweren Krankheitsverlauf darstellt. Dies entspricht der Anwendung der Anteilswerte für

„aggressive MS“ (siehe Schritt 6a) von 4,0 % auf die obere Grenze der Patientenzahl aus Schritt 5a (131 274) sowie 14,0 % auf die untere Grenze der Patientenzahl aus Schritt 5a (45 945).

Schritt 5b2: Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz krankheitsmodifizierender Vorbehandlung

Der pU entnimmt dem Dossier zu Ponesimod aus dem Jahr 2021 [6] für eine hochaktive Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie einen Anteilswert von 10,27 %, den er auf das Ergebnis von Schritt 4 (Patientinnen und Patienten mit RMS) anwendet. Dieser Anteilswert basiert auf Angaben im Dossier zu Ocrelizumab aus dem Jahr 2018 [14]. Dort beauftragte die Roche Pharma AG eine Auswertung der Daten im NTD-Register. Im Rahmen der Analyse wurde laut dem Dossier zu Ocrelizumab eine hohe Krankheitsaktivität darüber definiert, dass Patientinnen und Patienten trotz einer kontinuierlichen Behandlung von mindestens 6 Monaten mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie eine Krankheitsaktivität in Form eines Schubes und / oder einer Gadolinium-anreichernden Läsion aufwiesen.

Schritt 6b: Summe der Ergebnisse

Der pU summiert die Ergebnisse der Schritte 5b1 (Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung und mit Hinweis auf schweren Krankheitsverlauf) und 5b2 (Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz krankheitsmodifizierender Vorbehandlung).

Für die Fragestellung 2 geht der pU somit insgesamt von einer Anzahl von 30 757 bis 32 509 Patientinnen und Patienten aus.

Bewertung

Die Herleitung des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten je Fragestellung ist unabhängig von seinen Angaben im Dossier, in dem keine Patientenzahlen für die vorliegenden Fragestellungen angegeben sind. Daher erfolgt die Bewertung unabhängig von den Angaben im Dossier. Eine Einordnung gegenüber früheren Verfahren entfällt, da die vorliegenden Fragestellungen von denjenigen früherer Verfahren abweichen.

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten je Fragestellung sind mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Fehlende Einschränkung auf die GKV

Der pU zieht zwar in Schritt 2 eine Prävalenzrate heran, die sich wegen des Morbi-RSA als Datenbasis auf gesetzlich krankenversicherte Personen bezieht. Jedoch wendet der pU diese Prävalenzrate auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands an. Auch im weiteren Verlauf der Herleitung schränkt der pU nicht auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV ein.

Zu Schritten 5b1 und 6a: Hinweis bzw. kein Hinweis auf schweren Krankheitsverlauf

Die vom pU veranschlagten Anteilswerte basieren auf einer Population, die weder auf RMS noch auf das Fehlen einer Vorbehandlung eingeschränkt wurde. Daher ist die Übertragbarkeit der Anteilswerte auf die Ergebnisse der Schritte 4 (RMS) und 5a (keine Vorbehandlung) eingeschränkt. Darüber hinaus ist der Anteilswert abhängig von der Operationalisierung eines Hinweises auf einen schweren Krankheitsverlauf.

Zusätzlich ist – beispielsweise in Anbetracht regionaler Unterschiede der MS [15-18] – unklar, inwieweit die Ergebnisse zu von 1980 bis 2009 in die British-Columbia-MS-Datenbank aufgenommenen Patientinnen und Patienten auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Zu Schritt 5b2: hohe Krankheitsaktivität trotz krankheitsmodifizierender Vorbehandlung

Der Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz krankheitsmodifizierender Therapie von 10,27 % auf Basis der Angaben aus dem Dossier zu Ocrelizumab ist – wie bereits in der entsprechenden Dossierbewertung [19] erläutert – mit Unsicherheit behaftet. Diese resultiert insbesondere daraus, dass derzeit keine einheitliche Definition für eine hohe Krankheitsaktivität existiert. Bei Verwendung unterschiedlicher Aufgreifkriterien können sich somit unterschiedliche Anteilswerte ergeben. Wie in der Dossierbewertung zu Ocrelizumab [19] beschrieben, wurden neben dem Anteil aus der von der Roche Pharma AG beauftragten Registeranalyse keine weiteren Datenquellen für die Ableitung dieses Anteilswerts herangezogen.

Zu Schritt 6a: keine Einschränkung auf aktive Erkrankung

Der pU weist in Schritt 6a eine Anzahl an Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 1 aus, ohne in der Herleitung auf eine aktive Erkrankung einzuschränken, obwohl das Anwendungsgebiet von Ublituximab auf eine aktive Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung [4], eingeschränkt ist.

2.2 Zusammenfassung

Die folgende Tabelle 1 zeigt die zusammenfassende Bewertung zur vom pU geschätzten Anzahl der Patientinnen und Patienten je Fragestellung.

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Ublituximab	Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen (Fragestellung 1)	39 513–126 023	Die Angaben sind mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung sind <ul style="list-style-type: none"> ▪ die fehlende Einschränkung auf die GKV, ▪ Anteilswerte, die sich auf MS beziehen und auf RMS bei Fehlen einer Vorbehandlung übertragen wurden, ▪ die Abhängigkeit des Anteilswerts für einen Hinweis auf einen schweren Krankheitsverlauf sowie für eine hohe Krankheitsaktivität von der jeweiligen Operationalisierung sowie ▪ für die Fragestellung 1 die fehlende Einschränkung auf eine aktive Erkrankung.
	Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, sowie Erwachsene, die trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie einen aktiven Krankheitsverlauf zeigen (Fragestellung 2)	30 757–32 509	
<p>a. Angabe aus der Stellungnahme des pU</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MS: multiple Sklerose; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RMS: schubförmige multiple Sklerose</p>			

Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.

3 Kosten der Therapie für die GKV

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen (Fragestellung 1):
 - Dimethylfumarat oder
 - Diroximelfumarat oder
 - Glatirameracetat oder
 - Interferon(IFN)- β 1a oder
 - IFN- β 1b oder
 - Teriflunomid
- Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und Hinweise auf einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, sowie Erwachsene, die trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie einen aktiven Krankheitsverlauf zeigen (Fragestellung 2):
patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und Prognosefaktoren¹ unter Auswahl folgender Wirkstoffe:
 - Fingolimod,
 - Natalizumab,
 - Ocrelizumab,
 - Ofatumumab,
 - Ozanimod und
 - Ponesimod

In der Dossierbewertung wurde darauf hingewiesen, dass Kostenangaben zu den Wirkstoffen Diroximelfumarat, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod fehlen [1]. Vor diesem Hintergrund liefert der pU im Rahmen seiner Stellungnahme [2] zu diesen Wirkstoffen Kostenangaben, die in den folgenden Abschnitten kommentiert werden. Für die weiteren oben genannten Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapien sowie zu Ublituximab sind die Kommentare der Dossierbewertung [1] zu entnehmen.

¹ z. B. junges Lebensalter, ein polysymptomatischer Beginn, eine schlechte Rückbildung des Schubs, hohe Läsionslast, spinale oder infratentorielle Läsionen, eine quantitative intrathekale Immunglobulin-G- und Immunglobulin-M-Synthese

Die Angaben des pU gelten je Folgejahr. Im 1. Behandlungsjahr ergeben sich abweichende Kosten

- für Diroximelfumarat wegen einer niedrigeren Anfangsdosis [20],
- für Ofatumumab wegen einer höheren Anzahl an Behandlungen [21] und
- für Ozanimod sowie für Ponesimod wegen einer Dosissteigerung und damit notwendiger abweichender Wirkstärken [22,23].

3.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der Wirkstoffe entsprechen den Fachinformationen [20-23].

Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

3.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe entsprechen den Fachinformationen [20-23]. Für den Jahresverbrauch rundet der pU die Anzahl der Packungen auf 2 Nachkommastellen. Für Ofatumumab hat die Rundung keine Konsequenzen, da die Anzahl der Packungen ganzzahlig (4) und somit unabhängig von der Rundung ist.

3.3 Kosten je Wirkstoff

Die Angaben des pU zu den Kosten je Wirkstoff geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2024 wieder.

3.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Diroximelfumarat, Ozanimod und Ponesimod veranschlagt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für Ponesimod ist dies nachvollziehbar. Für Diroximelfumarat und Ozanimod hingegen sind den Fachinformationen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu entnehmen, die mit weiteren Kosten verbunden sein können, z. B. die Bestimmung eines großen Blutbilds [20] sowie die Überprüfung der Lebertransaminasen- und Bilirubinwerte [22].

Für Ofatumumab setzt der pU Kosten zur Untersuchung auf Infektionen mit dem Hepatitis-B-Virus an, welche ausschließlich vor Beginn der Behandlung anfallen [21].

3.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt 3.6.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten – mit Ausnahme des Wirkstoffs Ofatumumab, für den der pU auch Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt.

Für Diroximelfumarat und Ozanimod sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten im Vergleich zu ungerundeten Anzahlen an Packungen (siehe Abschnitt 3.2) in der Größenordnung plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (diverse Kontrolluntersuchungen) an, die der pU nicht veranschlagt.

Für Ponesimod sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten im Vergleich zur ungerundeten Anzahl an Packungen (siehe Abschnitt 3.2) in der Größenordnung plausibel.

Für Ofatumumab sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten plausibel. Die vom pU veranschlagten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen je Folgejahr nicht an.

3.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie ^a	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^b	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^b	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^b	Jahrestherapiekosten in € ^b	Kommentar
Diroximelfumarat	Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen (Fragestellung 1)	11 262,97	0	0	11 262,97	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (diverse Kontrolluntersuchungen) an, die der pU nicht veranschlagt.
Ofatumumab	Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen sowie Erwachsene, die trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie einen aktiven Krankheitsverlauf zeigen (Fragestellung 2)	14 734,52	106,40	0	14 840,92	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen je Folgejahr nicht an.
Ozanimod	Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen sowie Erwachsene, die trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie einen aktiven Krankheitsverlauf zeigen (Fragestellung 2)	19 278,68	0	0	19 278,68	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (diverse Kontrolluntersuchungen) an, die der pU nicht veranschlagt.
Ponesimod	Erwachsene mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen sowie Erwachsene, die trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie einen aktiven Krankheitsverlauf zeigen (Fragestellung 2)	15 326,40	0	0	15 326,40	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.

a. Für die jeweilige Therapie liefert der pU im Rahmen seiner Stellungnahme Kostenangaben, die im vorliegenden Addendum kommentiert werden. Für weitere Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapien sowie zu Ublituximab sind die Kommentare der Dossierbewertung [1] zu entnehmen.

b. Angaben aus der Stellungnahme des pU. Sie gelten je Folgejahr. Im 1. Behandlungsjahr ergeben sich abweichende Kosten.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RMS: schubförmige multiple Sklerose

4 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ublituximab (multiple Sklerose); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 06.05.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-13>.
2. Neuraxpharm Arzneimittel. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1772: Ublituximab (multiple Sklerose); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1054/#beschluesse> im Dokument „Zusammenfassende Dokumentation“].
3. Neuraxpharm Arzneimittel. Ublituximab (Briumvi); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 01.07.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1054/#dossier>.
4. Neuraxpharm Arzneimittel. Fachinformation Briumvi; Stand: Oktober 2023 [unveröffentlicht]. 2023.
5. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung [online]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0001&bypass=true&levelindex=0&levelid=1694538293077>.
6. Janssen-Cilag. Ponesimod (Ponvory); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 01.07.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/768/#dossier>.
7. 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://doi.org/10.1111/ene.15015>.
8. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V. Aktuelles aus dem MS-Register der DMSG, Bundesverband e.V. 2019 [online]. 2019. URL: https://www.msregister.de/fileadmin/user_upload/MS-Registeruebersicht_2019.pdf.
9. Weih M, Roßnagel F, Dikow H et al. Daten zur Multiplen Sklerose in Deutschland und ihre Abbildung im Register des ambulanten Netzwerkes NeuroTransData (NTD). Fortschr Neurol Psychiatr 2020; 88(06): 379-385. <https://doi.org/10.1055/a-1130-6222>.
10. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V. Multiple Sklerose Register der DMSG, Bundesverband e.V. Berichtsband 2022 [online]. 2023. URL: https://www.msregister.de/fileadmin/resources/public/documents/publications/reports/Report_Bericht_2022_V63.pdf.

11. Holstiege J, Akmatov MK, Klimke K et al. Trends in administrative prevalence of multiple sclerosis and utilization patterns of disease modifying drugs in Germany. *Mult Scler Relat Disord* 2022; 59: 103534. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103534>.
12. Iacobaeus E, Arrambide G, Amato MP et al. Aggressive multiple sclerosis (1): Towards a definition of the phenotype. *Mult Scler* 2020; 26(9): 1352458520925369. <https://doi.org/10.1177/1352458520925369>.
13. Menon S, Shirani A, Zhao Y et al. Characterising aggressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84(11): 1192-1198. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-304951>.
14. Roche Pharma. Ocrelizumab (OCREVUS); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2018 [Zugriff: 01.07.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/343/#dossier>.
15. Wallin MT, Culpepper WJ, Campbell JD et al. The prevalence of MS in the United States; A population-based estimate using health claims data. *Neurology* 2019; 92(10): e1029-e1040. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007035>.
16. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* 2010; 9(5): 520-532. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70064-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70064-8).
17. Hwang S, Garcia-Dominguez MA, Fitzgerald KC, Saylor DR. Association of Multiple Sclerosis Prevalence With Sociodemographic, Health Systems, and Lifestyle Factors on a National and Regional Level. *Neurology* 2022. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000200962>.
18. Romanelli RJ, Huang Q, Lacy J et al. Multiple sclerosis in a multi-ethnic population from Northern California: a retrospective analysis, 2010-2016. *BMC Neurol* 2020; 20(1): 163. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01749-6>.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ocrelizumab (multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 01.07.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-06_ocrelizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
20. Biogen. Vumerity 231 mg magensaftresistente Hartkapseln [online]. 2024 [Zugriff: 02.07.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
21. Novartis Pharma. Kesimpta 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Kesimpta 20 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 2024 [Zugriff: 02.07.2027]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
22. Bristol-Myers Squibb. Zeposia Hartkapseln [online]. 2023 [Zugriff: 02.07.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

23. Janssen. Ponvory Filmtabletten [online]. 2024 [Zugriff: 02.07.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.