

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)
Ublituximab (schubförmige Multiple Sklerose)

Vom 1. August 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ublituximab (Briumvi) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	13
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	14
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	15
2.4	Therapiekosten	16
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können.....	23
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	27
4.	Verfahrensablauf	27

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Ublituximab am 1. Februar 2024 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 26. Januar 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung

und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie der vom IQWiG erstellten Addenda zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Ublituximab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ublituximab (Briumvi) gemäß Fachinformation

Briumvi wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 01.08.2024):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ublituximab:

- Dimethylfumarat oder Diroximelfumarat oder Glatirameracetat oder Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Teriflunomid

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- b) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ublituximab:

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und Prognosefaktoren² unter Auswahl folgender Wirkstoffe:

Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

² z.B. Lebensalter, Symptomatik zu Beginn, Rückbildung der Schübe, Läsionslast und Lokalisation der Läsionen, Vorliegen einer intrathekalen Immunglobulinsynthese

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

zu 1. Zur Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose (RMS) bei Erwachsenen sind neben Ublituximab grundsätzlich folgende Wirkstoffe zugelassen: Alemtuzumab, Azathioprin, Cladribin, Dimethylfumarat, Diroximelfumarat, Fingolimod, Glatirameracetat, Glucocorticoide (Methylprednisolon sowie Prednisolon), (Peg-) Interferon beta-1a, Interferon beta-1b, Mitoxantron, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimid, Siponimod und Teriflunomid.

Die Zulassungen der einzelnen Wirkstoffe unterscheiden sich zum Teil hinsichtlich einer erforderlichen Vorbehandlung und der Krankheitsaktivität.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als Vergleichstherapie in Betracht.

zu 3. Im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Fampridin: Beschluss nach § 35a SGB V vom 2. August 2012
- Teriflunomid: Beschluss nach § 35a SGB V vom 20. März 2014
- Dimethylfumarat: Beschlüsse nach § 35a SGB V vom 16. Oktober 2014 und vom 18. Januar 2024
- Fingolimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 1. Oktober 2015 (Neubewertung nach Fristablauf), 19. Mai 2016 (neues Anwendungsgebiet), 20. Juni 2019 (neues Anwendungsgebiet)
- Cladribin: Beschluss nach § 35a SGB V vom 17. Mai 2018
- Ocrelizumab: Beschluss nach § 35a SGB V vom 2. August 2018
- Extrakt aus Cannabis Sativa: Beschluss nach § 35a SGB V vom 1. November 2018 (Neubewertung nach Fristablauf)
- Siponimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 20. August 2020
- Ozanimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 7. Januar 2021
- Ponesimid: Beschlüsse nach § 35a SGB V vom 2. Dezember 2021 und 19. Mai 2022

Des Weiteren liegt ein Therapiehinweis zu Natalizumab im Anwendungsgebiet der Multiplen Sklerose vor (Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie; Therapiehinweis vom 16. Oktober 2009).

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Insgesamt ist die Evidenzbasis im vorliegenden Anwendungsgebiet als eingeschränkt zu betrachten. Für den deutschen Versorgungskontext ist insbesondere die S2k-Leitlinie³ relevant.

In Analogie zu dem in der Leitlinie empfohlenen Therapiealgorithmus wird grundsätzlich eine Unterscheidung der Patientenpopulationen hinsichtlich der Vortherapie (therapienaiv oder vorbehandelt) und der Krankheits schwere vorgenommen. Vorbehandelte Patientinnen und Patienten ohne aktiven Krankheitsverlauf sind gemäß Zulassung nicht vom zu bewertenden Anwendungsgebiet umfasst, das sich auf das Vorliegen einer aktiven Erkrankung beschränkt.

Glucocorticoide stellen grundsätzlich die Therapie der ersten Wahl bei einem akuten Schub dar, werden jedoch nicht für die Schubprophylaxe empfohlen und kommen daher als zweckmäßige Vergleichstherapie für keine der Patientenpopulationen in Frage.

Patientengruppe a: Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen

Für therapienaive Patientinnen und Patienten, die keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, werden grundsätzlich die Wirkstoffe Dimethylfumarat, Diroximelfumarat, Glatirameracetat, Interferon beta-1a, Interferon beta-1b und Teriflunomid empfohlen. In der Gesamtschau der Evidenzlage sind diese als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen für die Patientengruppe a) anzusehen und kommen jeweils für den überwiegenden Teil dieser Patientinnen und Patienten in Frage.

Azathioprin und Mitoxantron sind aufgrund ihrer Zulassung nur für eine eingeschränkte Teilpopulation der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientenpopulation angezeigt und werden, auch vor dem Hintergrund der unzureichenden Evidenz und der diesbezüglich restriktiven Leitlinienempfehlungen, nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zusammenfassend werden für Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, die Wirkstoffe Dimethylfumarat, Diroximelfumarat, Glatirameracetat, Interferon beta-1a, Interferon beta-1b oder Teriflunomid als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

³ [Hemmer B. et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen](#), S2k-Leitlinie, 2023, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.

Patientengruppe b: Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (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

Für Therapienaive mit Hinweisen für einen schweren Krankheitsverlauf sowie Vorbehandelte, die einen aktiven Krankheitsverlauf aufweisen, werden gemäß der Leitlinie die Wirkstoffe Alemtuzumab, Cladribin, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod empfohlen.

Hinsichtlich des Einsatzes von Alemtuzumab und Cladribin wurden in den letzten Jahren zunehmend Sicherheitsrisiken bekannt, verdeutlicht unter anderem durch die Herausgabe von Rote-Hand-Briefen (Cladribin 2022 mit Warnung vor Leberschäden, Alemtuzumab 2020 mit Warnung vor kardiovaskulären und Autoimmunerkrankungen). Für beide Wirkstoffe ist die Anwendung gemäß der jeweiligen Zulassung zudem zeitlich begrenzt (auf maximal 4 Jahre bei Alemtuzumab und 2 Jahre bei Cladribin) und folgt einer gepulsten Therapiestrategie, für die insgesamt nur wenig belastbare Evidenz vorliegt. Vor diesem Hintergrund werden die genannten Wirkstoffe nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.

Gemäß der Leitlinienempfehlungen erfolgt die Auswahl für einen der in Betracht kommenden Wirkstoffe patientenindividuell in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität und etwaigen Prognosefaktoren (z.B. Lebensalter, Symptomatik zu Beginn, Rückbildung der Schübe, Läsionslast und Lokalisation der Läsionen, Vorliegen einer intrathekalen Immunglobulinsynthese).

In der Gesamtschau der Evidenz und der obigen Ausführungen wird eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und Prognosefaktoren, unter Auswahl von Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose, 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, bestimmt.

Eine unveränderte Fortführung der Vortherapie wird nicht als angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen, sofern eine Indikation zur Umstellung der krankheitsmodifizierenden Therapie besteht. Überdies sind die Therapiehinweise zu Natalizumab zu berücksichtigen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ublituximab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung Daten der doppelblinden randomisierten Phase-III-Studien ULTIMATE I und II vorgelegt, in denen Ublituximab gegenüber Teriflunomid verglichen wurde.

In die Studien wurden Erwachsene im Alter von ≥ 18 bis ≤ 55 Jahren mit schubförmiger Multipler Sklerose eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten eine aktive Erkrankung aufweisen, die durch das Vorliegen von mindestens 2 Schüben in den letzten 2 Jahren oder 1 Schub im letzten Jahr und/oder mindestens 1 Gadolinium(Gd)-anreichernden Läsion in der Magnetresonanztomografie (MRT) zum Zeitpunkt des Screenings definiert war.

Insgesamt wurden 549 (ULTIMATE I) bzw. 545 (ULTIMATE II) Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Die jeweilige Zuteilung auf den Interventions- (Behandlung mit Ublituximab) bzw. den Vergleichsarm (Behandlung mit Teriflunomid) erfolgte per 1:1-Randomisierung. In beiden Studien betrug die Behandlungsdauer 96 Wochen.

Im Dossier wurden die Daten zur Gesamtpopulation der Studien ULTIMATE I und II für die Nutzenbewertung vorgelegt. Dabei wurde dieses auf Basis einer Definition der Zielpopulation verfasst, die nicht der im Rahmen der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommenen Differenzierung bzw. Definition der Patientengruppen entspricht. Im Stellungnahmeverfahren wurden Daten für eine entsprechend der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie relevanten Studienteilpopulation nachgereicht, die der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde gelegt werden.

Entsprechend der Patientengruppe a umfasst die relevante Studienteilpopulation Patientinnen und Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen. Letzteres wurde dabei wie folgt durch den pharmazeutischen Unternehmer operationalisiert: Bei den in die Auswertungen einbezogenen Patientinnen und Patienten dürfen keine hohe Schubfrequenz (höchstens 2 Schübe in den letzten 2 Jahren sowie höchstens 1 Schub im letzten Jahr zum Zeitpunkt des Screenings) und keine hohe MRT-Läsionslast (höchstens 1 Gd-anreichernde Läsionen oder höchstens 8 T2-Läsionen zu Studienbeginn) vorliegen.

Insgesamt erfüllten 172 (ULTIMATE I) bzw. 183 (ULTIMATE II) Patientinnen und Patienten diese Voraussetzungen; hiervon wurden 97 bzw. 75 mit Ublituximab und 75 bzw. 93 mit Teriflunomid behandelt.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse der Metaanalyse individueller Patientendaten der Studien ULTIMATE I und II herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Auswertungen der Sicherheitserhebung. Insgesamt trat ein tödlich verlaufenes unerwünschtes Ereignis (UE) unter den mit Ublituximab behandelten Patientinnen und Patienten der Studie ULTIMATE I auf.

Morbidität

Bestätigte Krankheitsschübe

Für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe, operationalisiert über die jährliche Schubrate, zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ublituximab.

Dabei liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Während sich für Frauen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nachweisen lässt, ergibt sich für Männer ein statistisch signifikanter Vorteil von Ublituximab.

Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert)

Für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schweregrad der Behinderung (Multiple Sclerosis Functional Composite [MSFC])

Der MSFC stellt ein Messinstrument zur Erfassung des Schweregrades der Behinderung bei Multipler Sklerose dar. Dabei wird der z-Score als standardisierter Gesamtwert aus den Ergebnissen des Timed 25-foot Walk (T25-FW) zur Erfassung der Gehfähigkeit, des 9-Hole Peg Test (9-HPT) zur Erfassung der Koordination und des Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT-3) zur Beurteilung der Kognition ermittelt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt neben Daten aus stetigen Auswertungen zur Veränderung gegenüber Studienbeginn zu Woche 96 Auswertungen von Responderanalysen zum MSFC z-Score vor, die sich auf eine Verbesserung bzw. Verschlechterung um mindestens 15 % des individuellen Baseline-Wertes beziehen. Da bei diesem Vorgehen die Patientenrelevanz der jeweiligen Veränderung im MSFC-z-Score unklar ist, werden hier ausschließlich die stetigen Auswertungen zur Veränderung gegenüber Studienbeginn zur Woche 96 berücksichtigt.

In der Metaanalyse zeigt sich für den MSFC-z-Score kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Fatigue (Fatigue Impact Scale [FIS])

Der FIS ist ein Messinstrument zur Erfassung der Fatigue-bezogenen Symptomatik und deren Auswirkungen auf das tägliche Leben von Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose. Da bei den Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung der Fatigue möglich und patientenrelevant sind, werden die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Responderanalysen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung bzw. Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenspannweite zu Woche 96 berücksichtigt.

In der Metaanalyse zum Gesamtscore des FIS zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

Multiple Sclerosis Quality of Life 54 [MSQoL-54]

Der MSQoL-54 ist ein krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose.

Aus den Werten von 12 Subskalen können die Summenscores Physical Health Composite Score (PHCS) bzw. Mental Health Composite Score (MHCS) gebildet werden, die die physische Gesundheit bzw. psychische Gesundheit zusammenfassen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung bzw. Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenspannweite vor. Unter Berücksichtigung des Krankheitsverlaufes im vorliegenden Anwendungsgebiet und der durchschnittlichen Baseline-Werte im mittleren Skalenbereich zu Studienbeginn ist davon auszugehen, dass für die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität möglich ist. Daher werden vorliegend Auswertungen zu beiden Operationalisierungen berücksichtigt.

In der Metaanalyse zum Summenscore PHCS zeigt sich für Verbesserung und Verschlechterung jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ublituximab.

Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigen sich hingegen in den Auswertungen zu Verbesserung und Verschlechterung des Summenscores MHCS.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

In den metaanalytischen Auswertungen zu SUEs zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Während sich für Frauen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ublituximab ableiten lässt, zeigen sich für Männer keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Schwere UEs und Therapieabbrüche aufgrund von UEs

Für die Endpunkte schwere UEs und Therapieabbrüche aufgrund von UEs zeigen sich in der Metaanalyse jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UEs

Infusionsbedingte Reaktionen (UEs), erniedrigte Lymphozytenzahl (schwere UEs)

Für die Endpunkte infusionsbedingte Reaktionen (UEs) und erniedrigte Lymphozytenzahl (schwere UEs) zeigen sich in der Metaanalyse jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Ublituximab.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs)

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs) zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Alopezie (UEs)

Für den Endpunkt Alopezie (UEs) zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Ublituximab.

Gesamtbewertung

Der vorliegenden Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der Studien ULTIMATE I und II zugrunde, in denen Ublituximab gegenüber Teriflunomid über einen Zeitraum von 96 Wochen verglichen wurde.

Dabei werden die durch den pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen zur relevanten Studienteilpopulation, die der Patientengruppe a (Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen) entspricht, für die Nutzenbewertung herangezogen.

In den Studien trat ein Todesfall unter den mit Ublituximab behandelten Patientinnen und Patienten auf.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ublituximab gegenüber Teriflunomid für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe, operationalisiert über die jährliche Schubrate. In Subgruppenanalysen nach dem Merkmal Geschlecht bestätigt sich dieser Vorteil nur in der Gruppe der Männer, während sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Gruppe der Frauen zeigt. Für die Endpunkte bestätigte Behinderungsprogression, Schweregrad der Behinderung und Fatigue ergeben sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Hinsichtlich der Lebensqualität ergeben sich Vorteile von Ublituximab gegenüber Teriflunomid für den körperlichen Summenscore PHCS des MSQoL-54, wohingegen sich für den psychischen Summenscore MHCS keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigen.

Bezüglich der Nebenwirkungen liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede für die Endpunkte schwere UEs und Therapieabbrüche aufgrund von UEs vor. Beim Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ergibt sich insgesamt ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied, wenngleich sich für Frauen ein Nachteil von Ublituximab im Sinne einer Effektmodifikation zeigt, der sich für Männer nicht darstellt.

Unter den spezifischen UEs fallen Nachteile von Ublituximab gegenüber Teriflunomid bei infusionsbedingten Reaktionen und erniedrigter Lymphozytenzahl auf; keine statistisch signifikanten Unterschiede hingegen liegen bei Infektionen und parasitären Erkrankungen vor. Für den Endpunkt Alopezie zeigt sich ein Vorteil von Ublituximab gegenüber Teriflunomid.

In der Gesamtschau zeigen sich somit Vorteile für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe in der Kategorie Morbidität und für den körperlichen Summenscore des MSQoL-54 in der Kategorie Lebensqualität. Die beobachteten Vorteile spiegeln sich allerdings nicht in weiteren patientenrelevanten Endpunkten wie der Behinderungsprogression oder Fatigue wider und werden daher insgesamt im Ausmaß als gering eingeschätzt.

Hervorzuheben ist in der vorliegenden Patientenpopulation die beobachtete Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht. So konnte der gezeigte statistisch signifikante Vorteil im Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe im Rahmen einer Subgruppenanalyse nur für Männer bestätigt werden, nicht jedoch für Frauen. Diese Effektmodifikation stellt sich darüber hinaus auch in der Kategorie der Nebenwirkungen im Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse dar: Hier ergibt sich für Männer kein statistisch signifikanter Unterschied, während sich für Frauen ein statistisch signifikanter Nachteil zeigt.

Trotz dieser beobachteten Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht in zwei Endpunktkategorien wird vorliegend unter Berücksichtigung der Versorgungssituation sowie der Einschätzung der klinischen Sachverständigen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens von einer weiteren Unterteilung der zu bewertenden Patientenpopulation abgesehen. Auch seitens der europäischen Zulassungsbehörde wurden auf Basis der zulassungsbegründenden Evidenz keine unterschiedlichen Therapieempfehlungen für Männer und Frauen ausgesprochen. Daher wird insgesamt bei der Bewertung des Zusatznutzens keine Differenzierung zwischen Frauen und Männern vorgenommen.

Im Ergebnis stellt der G-BA somit einen geringen Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber Teriflunomid bei Erwachsenen mit schubförmiger Multipler Sklerose, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der Metaanalyse individueller Patientendaten der doppelblinden randomisierten Studien ULTIMATE I und II. Das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene wird jeweils als niedrig eingestuft.

Unsicherheiten resultieren jedoch aus der beschriebenen Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht, die sich in den Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen zeigt.

Weitere Limitationen ergeben sich in Anbetracht des Anteils von Vorbehandelten in der relevanten Studienteilpopulation: Etwa 17,5 % der Patientinnen und Patienten erhielt eine Vorbehandlung, überwiegend mit dem in Europa nicht zugelassenen Wirkstoff Laquinimod. Vor dem Hintergrund der vorliegenden Zielpopulation (Patientinnen und Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben) ist daher von einer eingeschränkten Aussagesicherheit der für die Nutzenbewertung relevanten Daten auszugehen.

In der Gesamtschau wird die Aussagesicherheit der Ergebnisse in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

- b) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (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

Der Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (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, konnten keine geeigneten Studien für einen Vergleich von Ublituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden. In den zulassungsbegründeten Studien ULTIMATE I und II erhielten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Teriflunomid. In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier werden diese Studien aufgrund des fehlenden Vergleiches mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um Nutzenbewertung des Arzneimittels Briumvi mit dem Wirkstoff Ublituximab.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Briumvi wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.“

In diesem Anwendungsgebiet wurden der Fragestellung für die Nutzenbewertung zwei Patientengruppen zugrunde gelegt:

- a) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen

und

- b) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (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

zu Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientengruppe werden die Wirkstoffe Dimethylfumarat, Diroximelfumarat, Glatirameracetat, Interferon beta-1a, Interferon beta-1b oder Teriflunomid bestimmt.

Für die Nutzenbewertung liegen die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten zur relevanten Studienteilpopulation der

doppelblinden randomisierten Studien ULTIMATE I und II vor, in denen Ublituximab gegenüber Teriflunomid verglichen wird.

Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich ein Vorteil von Ublituximab für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe; keine bewertungsrelevanten Unterschiede ergeben sich für die Endpunkte bestätigte Behinderungsprogression, Schweregrad der Behinderung und Fatigue.

Hinsichtlich der Lebensqualität ergeben sich Vorteile von Ublituximab für den körperlichen Summenscore des MSQoL-54.

Bezüglich der Nebenwirkungen liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede für die Endpunkte schwere bzw. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen vor.

Die beobachteten Vorteile von Ublituximab in den Endpunkten bestätigte Krankheitsschübe und körperlicher Summenscore des MSQoL-54 bei der Lebensqualität spiegeln sich zusammenfassend nicht in weiteren patientenrelevanten Endpunkten wie der Behinderungsprogression oder Fatigue wider und werden daher im Ausmaß als gering eingeschätzt.

In den vorgelegten Auswertungen zeigt sich eine Effektmodifikation nach dem Merkmal Geschlecht: Der Vorteil von Ublituximab im Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe bestätigt sich lediglich in der Subgruppe der Männer, wohingegen sich in der Subgruppe der Frauen ein Nachteil im Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ergibt.

Vor dem Hintergrund der gezeigten Effektmodifikation sowie in Anbetracht des Anteils von Vorbehandelten in der relevanten Studienteilpopulation wird die Aussagesicherheit der Daten vorliegend als Hinweis eingestuft.

Zusammenfassend wird ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber Teriflunomid festgestellt.

zu Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientengruppe wird eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und Prognosefaktoren, unter Auswahl von Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod bestimmt.

In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers konnten keine Studien identifiziert werden, die einen Vergleich von Ublituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zulassen.

Ein Zusatznutzen von Ublituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Insgesamt sind die durch den pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Angaben mit Unsicherheiten behaftet, die u.a. darauf beruhen, dass die Summe der geschätzten Anzahlen für die beiden Patientengruppen lediglich einen Anteil aller Patientinnen und Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose umfasst. Somit entsteht eine Diskrepanz zu den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten der bisherigen Beschlüsse im Anwendungsgebiet.

Bezüglich der Obergrenzen werden dem Beschluss daher die Angaben zur Gesamtanzahl der Patientinnen und Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose aus den Beschlüssen über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu Ponesimod (vom 2. Dezember 2021 und 19. Mai 2022) zugrunde gelegt und die Anteile der Patientengruppen a und b entsprechend dem Verteilungsverhältnis aus den durch den pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Patientenzahlen berechnet.

Da die Anteilswerte der Patientengruppen a und b in Summe nicht mehr als 100 % ergeben können, wird davon ausgegangen, dass die Gesamtanzahl der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet einen Wert von 223 000 nicht überschreiten kann.

Unsicherheiten der geschilderten Schätzung zu den Obergrenzen resultieren aus der fehlenden Einschränkung auf das Vorliegen einer aktiven Erkrankung bei den Angaben der Beschlüsse zu Ponesimod, woraus sich eine Überschätzung ergeben kann.

Hinsichtlich der Untergrenzen werden dem Beschluss die durch den pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Angaben zugrunde gelegt.

Diese basieren u.a. auf der Ermittlung der Prävalenz anhand von Daten des Bundesamtes für Soziale Sicherung, Analysen ambulanter Abrechnungsdaten sowie Daten aus MS-Registern. Limitationen resultieren dabei aus der fehlenden Beschränkung auf die GKV bei der Schätzung der Prävalenz und Unsicherheiten bei der Ermittlung von Anteilswerten der RMS.

Ferner stellen das Fehlen einer einheitlichen Definition für einen schweren Krankheitsverlauf bzw. eine hohe Krankheitsaktivität sowie Unsicherheiten bei der Ermittlung von Anteilswerten einer fehlenden Vorbehandlung Limitationen der o.g. genannten Herangehensweise dar.

Insgesamt sind die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Unsicherheiten behaftet.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Briumvi (Wirkstoff: Ublituximab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Juli 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/briumvi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung sollte durch Fachärztinnen bzw. -ärzte für Neurologie oder für Nervenheilkunde mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose erfolgen.

Für Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, zeigt sich eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht: Der Vorteil von Ublituximab im Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe bestätigt sich lediglich

in der Subgruppe der Männer, wohingegen sich in der Subgruppe der Frauen ein Nachteil im Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ergibt.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2024).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Für Interferon beta-1a und Glatirameracetat liegen unterschiedliche Wirkstärken und Dosierungsangaben vor. Es werden nur die wirtschaftlichsten Optionen abgebildet.

Nach 2 Jahren sollte gemäß Fachinformation eine Fortsetzung der Therapie mit Natalizumab über diesen Zeitraum hinaus nur dann in Betracht gezogen werden, wenn zuvor eine erneute Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen wurde.

Behandlungsdauer:

- a) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ublituximab	kontinuierlich, 1 x alle 24 Wochen	2,2	1	2,2
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dimethylfumarat	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Diroximelfumarat	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Glatirameracetat	kontinuierlich, 3 x wöchentlich	156,4	1	156,4
Interferon beta-1a	kontinuierlich, 1 x wöchentlich	52,1	1	52,1
Interferon beta-1b	kontinuierlich, alle 2 Tage	182,5	1	182,5
Teriflunomid	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

- b) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ublituximab	kontinuierlich, 1 x alle 24 Wochen	2,2	1	2,2
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und Prognosefaktoren unter Auswahl folgender Wirkstoffe:				
Fingolimod	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Natalizumab	kontinuierlich, alle 4 Wochen	13,0	1	13,0
Ocrelizumab	kontinuierlich, alle 6 Monate	2,0	1	2,0
Ofatumumab	kontinuierlich, 1 x monatlich	12,0	1	12,0
Ozanimod	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Ponesimod	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

Verbrauch:

- a) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ublituximab	450 mg	1 x 450 mg	3 x 150 mg	2,2	6,6 x 450 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Dimethylfumarat	240 mg	480 mg	2 x 240 mg	365,0	730,0 x 240 mg
Diroximelfumarat	462 mg	924 mg	4 x 231 mg	365,0	1 460,0 x 231 mg
Glatirameracetat	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	156,4	156,4 x 40 mg
Interferon beta-1a	30 µg	30 µg	1 x 30 µg	52,1	52,1 x 30 µg
Interferon beta-1b	250 µg	250 µg	1 x 250 µg	182,5	182,5 x 250 µg
Teriflunomid	14 mg	14 mg	1 x 14 mg	365,0	365,0 x 14 mg

- b) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ublituximab	450 mg	1 x 450 mg	3 x 150 mg	2,2	6,6 x 450 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und Prognosefaktoren unter Auswahl folgender Wirkstoffe:					
Fingolimod	0,5 mg	0,5 mg	1 x 0,5 mg	365,0	365,0 x 0,5 mg
Natalizumab	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	13,0	13,0 x 300 mg
Ocrelizumab	920 mg	920 mg	1 x 920 mg	2,0	2 x 920 mg
Ofatumumab	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	12,0	12,0 x 20 mg
Ozanimod	0,92 mg	0,92 mg	1 x 0,92 mg	365,0	365,0 x 0,92 mg
Ponesimod	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365,0	365,0 x 20 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

- a) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ublituximab 150 mg	3 IFK	12 277,87 €	2,00 €	697,90 €	11 577,97 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und Prognosefaktoren unter Auswahl folgender Wirkstoffe:					
Dimethylfumarat 240 mg	196 HKM	3 194,10 €	2,00 €	409,42 €	2 782,68 €
Diroximelfumarat 231 mg	360 HKM	2 938,07 €	2,00 €	164,50 €	2 771,57 €
Glatirameracetat 40 mg	36 FER	2 732,31 €	2,00 €	130,93 €	2 599,38 €
Interferon beta-1a 30 µg	12 PEN	5 974,70 €	2,00 €	337,92 €	5 634,78 €
Interferon beta-1b 250 µg	42 PLI	4 472,02 €	2,00 €	216,09 €	4 253,93 €
Teriflunomid 14 mg	84 FTA	1 721,51 €	2,00 €	81,45 €	1 638,06 €
Abkürzungen: FER = Fertigspritzen; FTA = Filmtabletten; HKM = magensaftresistente Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2024

- b) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (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

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ublituximab 150 mg	3 IFK	12 277,87 €	2,00 €	697,90 €	11 577,97 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und Prognosefaktoren unter Auswahl folgender Wirkstoffe:					

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Fingolimod 0,5 mg	98 HKP	446,60 €	2,00 €	20,66 €	423,94 €
Natalizumab 300 mg	1 IFK	1 998,88 €	2,00 €	110,86 €	1 886,02 €
Ocrelizumab 920 mg	1 ILO	12 621,08 €	2,00 €	0,00 €	12 619,08 €
Ofatumumab 20 mg	3 PEN	3 905,37 €	2,00 €	219,74 €	3 683,63 €
Ozanimod 0,92 mg	98 HKP	5 469,17 €	2,00 €	309,05 €	5 158,12 €
Ponesimod 20 mg	84 FTA	3 735,34 €	2,00 €	210,03 €	3 523,31 €
<u>Abkürzungen:</u> FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PEN = Injektionslösung in einem Fertigpen					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Diese nachfolgend dargestellten Maßnahmen sind nicht für alle Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich. Da ein regelhafter Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, werden die entsprechenden Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss dargestellt.

Zur Reduktion infusionsbedingter Reaktionen muss gemäß der Fachinformation von Ublituximab bzw. Ocrelizumab eine Prämedikation (30 – 60 Minuten vor jeder Infusion bzw. kurz vor jeder Injektion) mit einem Kortikosteroid und einem Antihistaminikum erfolgen. Für das Kortikosteroid wird jeweils die wirtschaftlichste der empfohlenen Optionen dargestellt. Zu dem Antihistaminikum wird jeweils keine weitere konkretisierende Angabe hinsichtlich der Dosierung gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekennabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Ublituximab							
Dexamethason 20 mg ^{4, 5}	10 TAB	32,42 €	2,00 €	0,00 €	30,42 €	2,2	10,14 € ⁶
Diphenhydramin	nicht bezifferbar						
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientengruppe b)							
Ocrelizumab							
Dexamethason 20 mg ^{4, 7}	10 TAB	32,42 €	2,00 €	0,00 €	30,42 €	2	10,14 € ⁶
Antihistaminikum	nicht bezifferbar						
<u>Abkürzungen:</u> PLH = Pulver u Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung; TAB = Tabletten							

Stand Lauer-Steuer: 15. Juni 2024

Patientinnen und Patienten, die Ublituximab, Ocrelizumab oder Ofatumumab erhalten sollen, sind auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis B zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird.

Für die Diagnostik zum Ausschluss einer chronischen Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. In bestimmten Fallkonstellationen können weitere Schritte gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen⁸ notwendig werden.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ublituximab	HBV-Screening			
	Hepatitis B Oberflächenantigenstatus (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	Hepatitis B HBV-Antikörper-Status (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €

4 Festbetrag

5 Gemäß Fachinformation sollen 100 mg Methylprednisolon oder 10 – 20 mg Dexamethason (oder ein Äquivalent) verabreicht werden, ohne Konkretisierung der Darreichungsform.

6 Es wird eine Haltbarkeit von 3 Jahren berücksichtigt.

7 Gemäß Fachinformation soll 20 mg orales Dexamethason (oder ein Äquivalent) verabreicht werden.

8 S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion; AWMF-Register-Nr.: 021/011; https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011l_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patientin bzw. Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientengruppe b)				
Ocrelizumab bzw. Ofatumumab	HBV-Screening			
	Hepatitis B Oberflächenantigenstatus (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	Hepatitis B HBV-Antikörper-Status (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten

Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben und keine Hinweise für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen
- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.
- b) Erwachsene mit schubförmiger Multipler Sklerose (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
- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Ublituximab (Briumvi); Briumvi® 150 mg Neuraxpharm; Stand: 02/2024

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. Oktober 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 26. Januar 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ublituximab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 26. Januar 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Ublituximab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 25. April 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Mai 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Juni 2024 statt.

Mit Schreiben vom 11. Juni 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Die vom IQWiG erstellten Addenda wurden dem G-BA am 8. Juli 2024 bzw. am 12. Juli 2024 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der

Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. Juli 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. August 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. Oktober 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Juni 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Juni 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. Juni 2024 3. Juli 2024 17. Juli 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juli 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. August 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 1. August 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken