

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Anlage IV: Therapiehinweis zu Alemtuzumab

Vom 15. September 2016

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekostenermittlung.....	5
4. Verfahrensablauf	6

1. Rechtsgrundlage

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Am 12. September 2013 hat die Europäische Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency*, EMA) für den Wirkstoff Alemtuzumab zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung die Zulassung erteilt. Zur Behandlung der RRMS wurde Alemtuzumab erstmalig am 1. Oktober 2013 unter dem Handelsnamen Lemtrada® in Deutschland in den Verkehr gebracht.

Mit dem vorliegenden Therapiehinweis soll den Ärztinnen und Ärzten ein therapie- und preisgerechter Einsatz von Alemtuzumab bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit RRMS ermöglicht werden.

Der Unterausschuss Arzneimittel ist zu der Entscheidung gelangt, dass der Einsatz von Alemtuzumab einer wirtschaftlichen Verordnungsweise bei an RRMS erkrankten Patientinnen und Patienten mit schweren Verläufen entspricht, d. h. insbesondere solchen

- die trotz des Einsatzes der zur Behandlung der RRMS zugelassenen Wirkstoffe Interferon, Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat oder Teriflunomid mindestens 2 Schübe innerhalb von 2 Jahren erleiden und deren Behinderung progredient ist, definiert als Zunahme um mindestens 1 EDSS-Punkt bei einem Ausgangswert von $\leq 5,5$ und von mindestens 0,5 bei einem Ausgangswert über 5,5, oder
- deren Erkrankung klinisch rasch progredient ist.

Ein Einsatz von Alemtuzumab ist bei weniger schweren Verläufen der RRMS mit Begründung im Einzelfall weiterhin möglich.

Für den Therapiehinweis wurden alle weiteren zur Behandlung der RRMS zugelassenen Wirkstoffe außer Mitoxantron berücksichtigt. Mitoxantron ist indiziert für die Behandlung nicht-rollstuhlpflichtiger Patientinnen und Patienten mit sekundär-progredienter oder progressivschubförmiger Multipler Sklerose mit einem EDSS von 3 bis einschließlich 6 mit und ohne überlagernden Schüben bei Versagen oder Unverträglichkeit einer Vortherapie mit Immunmodulatoren, die sich in einem aktiven Krankheitsstadium, definiert durch zwei Schübe oder eine EDSS-Verschlechterung um mindestens einen Punkt in 18 Monaten, befinden. Aufgrund des eingeschränkten Anwendungsgebietes kommt Mitoxantron nur für eine kleine Subpopulation der Patienten mit RRMS in Frage, welche jedoch im Rahmen des TH zu vernachlässigen ist. Mitoxantron wurde deshalb bei Erstellung des Therapiehinweises nicht berücksichtigt.

Direkte, aktiv kontrollierte Vergleichsstudien liegen für Alemtuzumab ausschließlich gegenüber Interferon-beta-1a vor. Die vollständigen Studienprotokolle der Hauptstudien sind nicht öffentlich zugänglich. Zur Bewertung des Wirkstoffes wurden die Studien Cohen, 2012¹ und Coles, 2012² sowie der *European Public Assessment Report* (EPAR) der EMA³ und die aktuelle Fachinformation des in Deutschland verfügbaren Alemtuzumab-haltigen Arzneimittels Lemtrada®⁴ herangezogen.

In den Phase-III-Studien Cohen, 2012 und Coles, 2012 zeigte sich gegenüber Interferon beta-1a eine signifikante Verringerung der Schubrate. Ein Vorteil von Alemtuzumab bezüglich der Verminderung der Progression der Behinderung wurde bei vorbehandelten Patienten gezeigt, aber nicht bei therapienaiven Patientinnen und Patienten. Die Ergebnisse zur Behinderungsprogression sind aber bei den vorbehandelten Patientinnen und Patienten aufgrund der Erhebung von Ausgangswerten nach Randomisierung mit Unsicherheit behaftet.

Aus den Studien können keine Schlussfolgerungen zu quantitativen Unterschieden der Nebenwirkungen abgeleitet werden. Die in den Studien erhobenen Nebenwirkungen sind in den Publikationen deskriptiv dargestellt. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass aufgrund der 2:1-Randomisierung jeweils etwa doppelt so viele Patientinnen und Patienten mit Alemtuzumab wie mit IFN behandelt wurden. Für den qualitativen Vergleich von Alemtuzumab mit Interferon werden daher die folgenden Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten bei denen Nebenwirkungen auftraten aus den Veröffentlichungen der Studien Cohen, 2012 und Coles, 2012 herangezogen:

Parameter	Cohen, 2012		Coles, 2012	
	Interferon n=187	Alemtuzumab n=376	Interferon n=202	Alemtuzumab (nur 12 mg) n=426
UE	92 %	96 %	95 %	98 %
schwerwiegendes UE	14 %	18 %	22 %	20 %
Infektionen	45 %	67 %	66 %	77 %
Nausea	8 %	18 %	5 %	11 %
Kopfschmerzen	19 %	23 %	18 %	53 %
Rash	4 %	12 %	4 %	44 %
Urtikaria	3 %	14 %	1 %	17 %
Fieber	10 %	37 %	9 %	22 %
grippeähnliche Symptome	23 %	3 %	23 %	7 %
Reaktionen an der Injektionsstelle	47 %	5 %	28 %	9 %
Fatigue	9 %	13 %	13 %	19 %
Schilddrüsenaffektion	6 %	18 %	5 %	16 %

¹ Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 380 (2012), S. 1819–28

² Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 380 (2012), S. 1829–39

³ EMA/CHMP. Assessment report Lemtrada, 27. Juni 2013. Verfügbar unter

<http://www.ema.europa.eu/ema/>

⁴ Fachinformation Lemtrada®. Stand Juni 2016

Parameter	Cohen, 2012		Coles, 2012	
	Interferon n=187	Alemtuzumab n=376	Interferon n=202	Alemtuzumab (nur 12 mg) n=426
Störung des Blut- und lymphatischen Systems	19 %	18 %	14 %	14 %
Lebertoxizität	17 %	4 %	6 %	4 %
Insomina	17 %	15 %	5 %	11 %
Augenstörungen	11 %	13 %	k. A.	k. A.
Rückenschmerzen	7 %	13 %	k. A.	k. A.
Arthralgie	5 %	11 %	k. A.	k. A.
Flushing	5 %	12 %	k. A.	k. A.
Oropharyngialer Schmerz	6 %	11 %	k. A.	k. A.

k. A.: keine Angaben; UE: unerwünschtes Ereignis

Vergleichsstudien gegenüber anderen Substanzen wie Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat oder Teriflunomid sowie Fingolimod oder Natalizumab liegen nicht vor. Mangels anderweitiger Untersuchungen mit hinreichend homogenem Patientenkollektiv ist ein studienbasierter Vergleich nicht möglich. Insoweit kann das Nebenwirkungsprofil von Alemtuzumab nur qualitativ aufgrund der Angaben der Fachinformation bewertet werden. Dabei zeichnet sich Alemtuzumab gegenüber Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat und Teriflunomid durch ausgeprägtere, schwerere, mitunter lebensbedrohliche und zeitverzögert auftretende Nebenwirkungen aus.

Zu den Nebenwirkungen von Alemtuzumab zählen auch protrahierte Nebenwirkungen autoimmuner Art, die aufgrund eines potenziell zeitverzögerten Auftretens und tödlichen Ausgangs bei der Therapie mit Alemtuzumab eine regelmäßige und über die Behandlung hinausgehende Überwachung der Patienten erforderlich machen; zudem sind prophylaktische Maßnahmen (Arzneimittel, Impfungen) erforderlich.

Bei der Wahl der Therapie sind neben den häufig aufgetretenen Nebenwirkungen die in der aktuellen Fachinformation zu Lemtrada® unter „4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ dargestellten Nebenwirkungen zu beachten (vgl. Abschnitt „Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen“). Bei der qualitativen Bewertung des Nebenwirkungsprofils sind diese ausgeprägten, schweren, mitunter lebensbedrohlichen und zeitverzögert auftretenden Nebenwirkungen besonders zu berücksichtigen. Bei Patienten mit weniger schweren Verläufen der RRMS, d. h. geringerem Risiko eines Schubes und/oder einer Behinderungsprogression ist es daher in der Regel nicht gerechtfertigt, die ausgeprägten Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat mit Beschluss vom 8. Dezember 2015 ein Stellungnahmeverfahren zur Ergänzung eines Therapiehinweises zu Alemtuzumab eingeleitet.

Nach Durchführung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurde gemäß § 91 Abs. 9 SGB V eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingegangenen Stellungnahmen wird zum Teil Rechnung getragen, so dass sich aus der Auswertung des Stellungnahmeverfahrens folgende Änderungen zum Stellungnahmeentwurf zur Ergänzung eines Therapiehinweises zu Alemtuzumab ergeben:

Der Abschnitt „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ wird dahingehend geändert, dass bei schweren Verläufen der Einsatz von Alemtuzumab unter Zweckmäßigkeitsgesichtspunkten gleichermaßen erwogen werden kann wie der von Fingolimod sowie Natalizumab und insofern eine verpflichtende Vorbehandlung mit diesen Wirkstoffen nicht erforderlich ist. Die Änderung erfolgt vor dem Hintergrund der im Stellungnahmeverfahren vorgetragenen Bedeutung der patientenindividuellen Therapie unter Abwägung der Nebenwirkungsprofile von Alemtuzumab, Natalizumab und Fingolimod. In der Folge werden die Ausführungen zu den zu treffenden Abwägungen bei der Therapieentscheidung angepasst.

Im Abschnitt „Kosten“ wird bei Darstellung der Kosten von Alemtuzumab eine Fußnote ergänzt die darauf hinweist, dass unklar ist, welche Kosten für eine Therapie der RRMS nach zweijähriger Behandlung mit Alemtuzumab entstehen. Außerdem werden vor dem Hintergrund von Einwänden im Stellungnahmeverfahren Korrekturen und Ergänzungen vorgenommen. Im Zuge der Beschlussfassung werden zudem die Kosten an den aktuellen Stand der Lauer-Taxe angepasst.

Im Abschnitt „Wirksamkeit“ wird in Tabelle 3 zur besseren Nachvollziehbarkeit der dargestellten Patientenzahlen eine erläuternde Fußnote ergänzt.

Im Abschnitt „Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen“ wird hinsichtlich der Bewertung der Nebenwirkungen klargestellt, dass sich Alemtuzumab gegenüber Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat und Teriflunomid durch ausgeprägtere, schwerere, mitunter lebensbedrohliche und zeitverzögert auftretende Nebenwirkungen auszeichnet. Es werden außerdem vor dem Hintergrund der im Juni 2016 erfolgten Änderung der Angaben der Fachinformation zu dem Auftreten von Listeriose/Listerienmeningitis entsprechende Anpassungen vorgenommen. Es wird zudem klargestellt, dass die Fähigkeit, nach Behandlung mit Alemtuzumab eine Immunantwort auf einen Impfstoff zu entwickeln, laut Fachinformation bisher nicht untersucht wurde. Außerdem wird im Zusammenhang mit dem Hinweis auf die unterschiedlichen Fertigarzneimittel mit Alemtuzumab und deren unterschiedliche Infusionsdauer die Nachbeobachtungszeit von mindestens 2 Stunden nach Lemtrada-Gabe ergänzt. Die europäische Zulassung von Alemtuzumab zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie vom B-Zell-Typ (B-CLL) – Handelsname MapCampath® – wurde vom Zulassungsinhaber im Jahr 2012 zurückgegeben. Zur Behandlung der B-CLL steht MapCampath® in Deutschland seitdem nur noch im Rahmen des „Campath Access Programm (CAP)“ bzw. über Importe nach § 73 Abs. 3 AMG zur Verfügung.

Ergänzend werden redaktionelle Anpassungen vorgenommen und die Vorgaben zur geschlechtergerechten Darstellung umgesetzt.

Im Zuge der Auswertung der Stellungnahmen wurde am 22. Juli 2016 ein Update der Literaturrecherche durchgeführt. Bei dieser Recherche wurde ein Treffer identifiziert (Daniels 2014⁵). Die in der Publikation beschriebenen Endpunkte sowie die Dosierung von Alemtuzumab in der zugrunde liegenden Studie entsprechen nicht den vorab festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien, so dass die Publikation nicht für die Erstellung des Therapiehinweises berücksichtigt wurde.

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.

⁵ Daniels GH, Vladoic A, Brinar V et al. Alemtuzumab-related thyroid dysfunction in a phase 2 trial of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99 :80-9

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. April 2014 über einen Vorschlag zur Ergänzung eines Therapiehinweises zu Alemtuzumab in Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie beraten. Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie den Vertreterinnen/Vertretern der Patientenorganisationen zusammensetzt. Diese Arbeitsgruppe hat in ihren Sitzungen am 19. Mai 2014, 17. November 2014, 13. Juli 2015, 14. September 2015 und 16. November 2015 über den Therapiehinweis zu Alemtuzumab in Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie beraten.

Der Beschlussentwurf zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde in der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 8. Dezember 2015 konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 8. Dezember 2015 nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

In der Arbeitsgruppensitzung am 19. Februar 2015 wurde über die eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen zur Erstellung eines Therapiehinweises zu Alemtuzumab informiert.

In der Sitzung des Unterausschusses am 8. März 2016 wurde ebenfalls über die eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen informiert und die mündliche Anhörung terminiert.

In der Arbeitsgruppensitzung am 14. März 2016 wurde über die Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen beraten.

Die mündliche Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. April 2016 durchgeführt.

In den Arbeitsgruppensitzungen am 13. Juni 2016 und 18. Juli 2016 wurde über die Auswertung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen beraten.

Nach Beratung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen hat der Unterausschuss Arzneimittel die Beschlussvorlage in der Sitzung am 23. August 2016 konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. September 2016 beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
UA Arzneimittel	8. April 2014	Beauftragung zur Erstellung eines Therapiehinweises zu Alemtuzumab
AG Nutzenbewertung	19. Mai 2014	Beratung über das Vorgehen zur Erstellung des Therapiehinweises zu Alemtuzumab
AG Nutzenbewertung	17. November 2014	Beratung zur Erstellung des Therapiehinweises zu Alemtuzumab
UA Arzneimittel	9. Dezember 2014	Beratung zur Erstellung des Therapiehinweises Alemtuzumab

AG Nutzenbewertung	13. Juli 2015 14. September 2015 16. November 2015	Beratung über den Entwurf des Therapiehinweises zu Alemtuzumab
UA Arzneimittel	8. Dezember 2015	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage und Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie
AG Nutzenbewertung	19. Februar 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen
UA Arzneimittel	8. März 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen; Terminierung der mündlichen Anhörung
AG Nutzenbewertung	14. März 2016	Beratung über die schriftlichen Stellungnahmen
UA Arzneimittel	11. April 2016	Mündliche Anhörung
AG Nutzenbewertung	13. Juni 2016 18. Juli 2016	Beratung über die schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen
UA Arzneimittel	23. August 2016	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Erstellung eines Therapiehinweises zu Alemtuzumab
Plenum	15. September 2016	Beschlussfassung

Berlin, den 15. September 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken