

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cladribin

Vom 17. Mai 2018

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 Cladribin (Mavenclad®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	12
2.4 Therapiekosten	12
3. Bürokratiekosten	19
4. Verfahrensablauf	19

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Nach § 35a Absatz 6 SGB V kann der G-BA ebenfalls eine Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V veranlassen für erstattungsfähige Arzneimittel mit einem Wirkstoff, der kein neuer Wirkstoff im Sinne des § 35a Absatz 1 SGB V ist, wenn für das Arzneimittel eine neue Zulassung mit neuem Unterlagenschutz erteilt wird. 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 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

Am 15. September 2017 wurde Cladribin (Mavenclad®) erstmalig in den Verkehr gebracht. Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 7 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für den Beginn des Bewertungsverfahrens für den Wirkstoff Cladribin ist innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA. Sofern das Arzneimittel zu diesem Zeitpunkt noch nicht in Verkehr gebracht worden ist, beginnt das Verfahren zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens. Abweichend von § 4 Absatz 3 Nummer 7 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 7 VerfO wurde dem pharmazeutischen Unternehmer mit Schreiben vom 28. Juli 2017 mitgeteilt, dass das Dossier zum Wirkstoff Cladribin drei Monate nach dem Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens, spätestens jedoch bis zum 1. Januar 2018, beim G-BA einzureichen ist. Das abschließende Dossier wurde fristgerecht am 29. November 2017 beim G-BA eingereicht. Am 1. Dezember 2017 startete das Bewertungsverfahren.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2018 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 Cladribin 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 vorgetragene(n) Stellungnahmen 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 Cladribin 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 Cladribin (Mavenclad®) gemäß Fachinformation

MAVENCLAD wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose (MS), definiert durch klinische oder bildgebende Befunde (siehe Abschnitt 5.1)]

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Cladribin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde, ist:

- a) für Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben:
 - Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung
- b) für Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie²:
 - Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapie (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

² Eine angemessene (Vor-)Behandlung umfasst i.d.R. mindestens 6 Monate. In Abhängigkeit von Schubfrequenz und –schwere sowie Behinderungsprogression kann die Behandlungsdauer mit einer krankheits-modifizierenden Therapie weniger als 6 Monate betragen und muss begründet werden.

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.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Zur Behandlung der schubförmig verlaufenden Multiplen Sklerose bei Erwachsenen sind grundsätzlich folgende Wirkstoffe zugelassen: Alemtuzumab, Azathioprin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Glatirameracetat, Glucocorticoide (Methylprednisolon sowie Prednisolon), Interferon beta-1a, Interferon beta-1b, Mitoxantronhydrochlorid, Natalizumab, Ocrelizumab, Peginterferon sowie Teriflunomid. Ein Teil dieser Wirkstoffe ist ausschließlich für die schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (RRMS) zugelassen.

Die schubförmige Multiple Sklerose (RMS) kann in die beiden Unterformen schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (RRMS) und sekundär progrediente Multiple Sklerose mit aufgesetzten Schüben (rSPMS) unterschieden werden. Es kommen daher nicht ausschließlich Arzneimittel in Betracht, die für beide Unterformen zugelassen sind, sondern auch Arzneimittel, die nur für die RRMS zugelassen sind. Für die rSPMS sind ausschließlich Interferon beta-1a und Interferon beta-1b zugelassen.

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

zu 3. Im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose hat der G-BA folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V gefasst:

- Fingolimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 1. Oktober 2015, 18. Dezember 2014 (neues Anwendungsgebiet), 19. Mai 2016 (neues Anwendungsgebiet)
- Dimethylfumarat: Beschluss nach § 35a SGB V vom 16. Oktober 2014
- Teriflunomid: Beschluss nach § 35a SGB V vom 20. März 2014
- Fampridin: Beschluss nach § 35a SGB V vom 2. August 2012
- Extrakt aus Cannabis Sativa: Beschluss nach § 35a SGB V vom 21. Juni 2012

Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für die Wirkstoffe Dimethylfumarat und Teriflunomid nicht belegt. Für Fingolimod ist der Zusatznutzen außer für Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose, für die ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Interferon beta-1a vorliegt, nicht belegt.

Des Weiteren liegen folgende Therapiehinweise zu Arzneimittelanwendungen im Anwendungsgebiet vor:

- Alemtuzumab: Arzneimittelrichtlinie Anlage IV; Therapiehinweis vom 15. September 2016
- Natalizumab: Arzneimittelrichtlinie Anlage IV; Therapiehinweis vom 16. Oktober 2009

Für das Anwendungsgebiet SPMS im Speziellen hat der G-BA keine Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V gefasst.

zu 4. Vom Anwendungsgebiet sind sowohl Patienten umfasst, die therapienaiv oder vorbehandelt sind als auch Patienten mit unterschiedlichen Verlaufsformen der Multiplen Sklerose. Die schubförmige Multiple Sklerose (RMS) kann in die beiden Unterformen schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (RRMS) und sekundär progrediente Multiple Sklerose mit aufgesetzten Schüben (rSPMS) unterschieden werden. Hinsichtlich der Krankheitsstadien und -schweregrade (leichter/moderater bis hochaktiver Verlauf) ist die

Zulassung von Cladribin auf die hochaktive Verlaufsform beschränkt. Die sich hieraus ergebenden Therapiesituationen bedingen eine differenzierte Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der zu definierenden Patientenpopulationen.

Das Anwendungsgebiet der RMS wird insofern nicht explizit unterschieden, dass eine separate zweckmäßige Vergleichstherapie für die Unterformen RRMS und rSPMS nicht bestimmt wird, sondern entsprechend die Zulassung der unter 1. genannten Wirkstoffe zu berücksichtigen ist.

Eine Zuordnung zu einer der beiden Verlaufsformen ist vor dem Hintergrund fehlender eindeutiger Kriterien und Patientencharakteristika erschwert und in der Regel nur post-hoc möglich. Der Übergang von der RRMS zur rSPMS ist nicht klar abgrenzbar. Aufgrund dessen wird die Patientenpopulation der RMS Patienten als Gesamtheit betrachtet. Es wird lediglich eine Unterscheidung hinsichtlich der Vortherapie vorgenommen. Insbesondere für die RRMS machen die zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen eine Differenzierung der Patienten nach Vorbehandlung und Krankheitsaktivität unter Berücksichtigung der Zulassung notwendig. Für rSPMS Patienten wäre nach einer Vorbehandlung mit einem Interferon lediglich ein Wechsel auf das jeweils andere Interferon möglich.

Glucocorticoide stellen die Therapie der ersten Wahl bei einem akuten Schub dar, werden jedoch für die Schubprophylaxe nicht empfohlen.

Azathioprin und Mitoxantron sind aufgrund ihrer Zulassung nur für eine eingeschränkte Teilpopulation der vom Anwendungsgebiet von Cladribin umfassten Patientenpopulation angezeigt. Mitoxantron ist indiziert für die Behandlung nicht-rollstuhlpflichtiger Patienten mit sekundär-progredienter oder progressiv-schubförmiger 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 einem Punkt in 18 Monaten, befinden. Azathioprin ist bei schubförmiger Multipler Sklerose angezeigt, wenn eine immunmodulatorische Therapie und eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde. Azathioprin und Mitoxantron kommen aufgrund des Anwendungsgebietes, der Evidenz und des therapeutischen Stellenwertes als Reservepräparate in der Behandlung der RRMS nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

Für Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben sind sowohl Interferon beta-1a und -1b als auch Azathioprin zugelassen. Hierbei ist zu beachten, dass das Fertigarzneimittel Avonex® als einziges Beta-Interferon nicht für die SPMS zugelassen ist. Azathioprin wird jedoch als Reservemedikation angesehen und ist nur indiziert, wenn eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist. Aufgrund dessen wird Azathioprin auch für die rSPMS nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Glatirameracetat ist unter Berücksichtigung der Zulassung nicht indiziert bei primär oder sekundär progredienter Multipler Sklerose. Glatirameracetat kommt damit entsprechend in der Patientenpopulation a) nur für Patienten mit RRMS in Frage.

Für die Wirkstoffe Dimethylfumarat und Teriflunomid liegen die Beschlüsse zur Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V vor. Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Interferon beta-1a oder -1b oder Glatirameracetat) ist für keinen der beiden Wirkstoffe belegt. Zudem lassen sich aus den der Zulassung und der Nutzenbewertung zu Grunde gelegten Studien keine Aussagen für die Patientenpopulation „Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie“ ableiten, da die Mehrheit der in die Studien eingeschlossenen Patienten keine krankheitsmodifizierende Therapie vor Studieneinschluss erhalten hatte. Insgesamt kommen die Wirkstoffe Dimethylfumarat und Teriflunomid weder für unvorbehandelte (Teilpopulation

der Patientenpopulation a)) noch für vorbehandelte Patienten (Patientenpopulation b) als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

Daclizumab steht nach der Empfehlung der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) eines sofortigen Ruhens der Zulassung in der Europäischen Union vom 07.03.2018 als Behandlungsoption der Multiplen Sklerose nicht mehr zur Verfügung.

Mit Ocrelizumab ist seit Anfang 2018 ein weiterer Wirkstoff zur Behandlung der schubförmig verlaufenden Multiplen Sklerose zugelassen. Für Ocrelizumab zur Behandlung der Multiplen Sklerose wird derzeit eine Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V durchgeführt. Der Stellenwert dieses Wirkstoffes in der Therapie der Multiplen Sklerose kann noch nicht abschließend beurteilt werden, weshalb der Wirkstoff derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage kommt.

Der Wirkstoff Alemtuzumab ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung. Eine Anwendung von Alemtuzumab ist gemäß Zulassung sowohl bei therapienaiven Patienten als auch bei vortherapierten Patienten mit Multipler Sklerose vorgesehen. Direkte, aktiv kontrollierte Vergleichsstudien liegen für Alemtuzumab ausschließlich gegenüber Interferon beta-1a vor. In den vergleichenden Phase-III-Studien gegenüber Interferon beta-1a zeigte sich eine statistisch signifikante Verringerung der Schubrate sowohl für vorbehandelte als auch für therapienaive Patienten, bezüglich der Verminderung der Progression der Behinderung konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Alemtuzumab bei vorbehandelten Patienten gezeigt werden, nicht jedoch bei therapienaiven Patienten. Der Stellenwert von Alemtuzumab in der Therapie der Multiplen Sklerose bei therapienaiven Patienten kann deshalb zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht abschließend beurteilt werden. Alemtuzumab kommt für Patienten in Frage, für die in einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe, ein Wechsel auf eine Eskalationstherapie angezeigt ist. Dabei sind die mit der Therapie verbundenen potentiellen schwerwiegenden Nebenwirkungen sorgfältig und patientenindividuell mit der Schwere der Erkrankung und den potentiellen positiven Effekten abzuwägen.

Natalizumab ist für die krankheitsmodifizierende Monotherapie bei Erwachsenen mit hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie und Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose indiziert. Natalizumab hat ein langjährig bekanntes erhöhtes Risikoprofil für das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wie z. B. der Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), die zu bleibenden Schäden oder zum Tod führen kann, und zahlreiche durch die Zulassung gegebene Einschränkungen. Natalizumab kommt nur für Patienten in Frage, für die in einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe, ein Wechsel auf eine Eskalationstherapie die Therapieform ist und die trotz Behandlung mit Interferon beta eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen. Dabei sind die mit der Therapie verbundenen potentiellen schwerwiegenden Nebenwirkungen sorgfältig und patientenindividuell mit der Schwere der Erkrankung und den potentiellen positiven Effekten abzuwägen.

Fingolimod ist zugelassen bei Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie. Im Rahmen der Erstellung des Therapiehinweises zu Alemtuzumab wurde vorgetragen, dass bei schweren Verläufen der Einsatz von Alemtuzumab unter Zweckmäßigkeitsgesichtspunkten gleichermaßen erwogen werden kann wie der von

Fingolimod sowie Natalizumab. Somit stellen Fingolimod, Alemtuzumab und Natalizumab gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bei Patienten dar, bei denen der Bedarf für eine Therapieeskalation aufgrund hoher Krankheitsaktivität trotz vorbestehender Therapie gegeben ist. Diese Wirkstoffe kommen jeweils für den überwiegenden Teil dieser Patienten als Therapieoption in Frage. Anhand der Evidenzlage kann keine Option vorzugsweise für die Therapieauswahl empfohlen werden.

Zur Behandlung der RRMS bei Erwachsenen stehen neben neueren Wirkstoffen die im klinischen Alltag bewährten Beta-Interferone (1a oder 1b) oder Glatirameracetat zur Verfügung. In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die Beta-Interferone und Glatirameracetat als gleichrangig hinsichtlich ihres therapeutischen Einsatzes anzusehen.

Für den Wirkstoff Interferon beta-1a stehen Fertigarzneimittel mit voneinander zu unterscheidenden Applikationswegen (Rebif® s.c.; Avonex® i.m., Plegridy® [pegyliertes Interferon beta-1a] s.c.) und unterschiedlichen Applikationsfrequenzen zur Verfügung. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden seitens des G-BA in der Regel Wirkstoffe unabhängig von zur Verfügung stehenden Fertigarzneimitteln bestimmt, sofern sich durch das zu bewertende Anwendungsgebiet keine Einschränkungen ergeben (zum Beispiel hinsichtlich bestimmter Darreichungsformen). Bei der Behandlung der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose sind keine indikationsspezifischen Kriterien hinsichtlich eines Applikationsweges zu berücksichtigen. Die vorliegende direkte Evidenz zum Vergleich der Fertigarzneimittel Rebif® (INF-β 1a, s.c.) und Avonex® (INF-β 1a, i.m.) wird dahingehend bewertet, dass die gezeigten Unterschiede in den vorliegenden Studien nicht in dem Ausmaß einzuschätzen sind, dass ein Arzneimittel regelhaft dem anderen vorzuziehen ist. Für den patientenrelevanten Endpunkt „Verhinderung der Behinderungsprogression“ konnte bislang kein Unterschied zu Gunsten eines der Präparate nachgewiesen werden. Die Wirksamkeit von pegyliertem Interferon-beta ist bislang ausschließlich gegenüber Placebo nachgewiesen worden. Direkte Vergleichsdaten gegenüber nicht-pegyliertem Interferon oder Wirksamkeitsdaten bei einem Wechsel von nicht-pegyliertem Interferon liegen gemäß Fachinformation nicht vor. Somit liegt keine Evidenz hinsichtlich eines Vorteils eines Fertigarzneimittels vor.

Die verfügbare Evidenz hinsichtlich der Behandlungsoptionen für die Therapiesituation „hochaktive Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie“ ist nicht eindeutig interpretierbar und mit Unsicherheiten behaftet. So beschreiben publizierte Daten aus Registerstudien keinen Vorteil für einen Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Beta-Interferone, Glatirameracetat) im Vergleich zu einem Wechsel auf eine Eskalationstherapie, während andere Daten zeigen, dass in einigen Fällen ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika für manche Patienten vorteilhaft hinsichtlich der jährlichen Schubrate sein kann. Die Aussagesicherheit all dieser Ergebnisse ist eingeschränkt, da es sich nicht um prospektiv kontrollierte Studien handelt, die die Fragestellung bezüglich eines Wechsels innerhalb der Basistherapie in Abhängigkeit von der Vortherapie im Vergleich zu einer Eskalationstherapie untersuchen. Der Einsatz einer im Vergleich mit Beta-Interferonen oder Glatirameracetat für den Patienten potentiell risikoreicheren Arzneimitteltherapie ist nur gerechtfertigt, wenn dem höheren Risiko ein höherer Nutzen gegenübersteht.

Unter Berücksichtigung der unsicheren Evidenzlage zu den einzelnen Therapiestrategien, ist es angemessen, im zu bewertenden Anwendungsgebiet verschiedene Therapiesituationen zu unterscheiden. In Anbetracht des stark individuell geprägten Krankheitsverlaufes der Multiplen Sklerose - insbesondere hinsichtlich der Schubrate, Dauer und Schwere der Schübe oder Behinderungsprogression oder der Entwicklung von Autoantikörpern - sollte in Abhängigkeit von der Vortherapie, der Krankheitsaktivität, des Risikoprofils der Arzneimittel und der klinischen Gesamtsituation der Patienten, die Abwägung der Behandlungsoptionen zwischen einer Umstellung der Basistherapie in Abhängigkeit der vorangegangenen

Therapie, ggf. einer Fortführung der vorangegangenen Basistherapie oder einer Eskalationstherapie erfolgen.

Zur Änderung der Aufteilung der Patientenpopulationen:

Abweichend von der im Vorfeld bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie mit entsprechender Unterscheidung der Patientenpopulationen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung von einer separaten Betrachtung der verschiedenen Verlaufsformen RRMS und rSPMS abgesehen. Vor dem Hintergrund der oben aufgeführten Schwierigkeiten hinsichtlich einer Unterscheidung der RRMS von der rSPMS sowie der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) im Rahmen der Zulassungserteilung angeführten Argumentation einer Vergleichbarkeit der beiden Verlaufsformen der Multiplen Sklerose hinsichtlich der den auftretenden Schüben zugrunde liegenden inflammatorischen Pathogenese³ erscheint eine gemeinsame Betrachtung der Patientengruppen (Patienten mit RRMS und rSPMS) gerechtfertigt.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cladribin wie folgt bewertet:

Patientengruppe a)

Erwachsene Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben:

Für erwachsene Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, ist der Zusatznutzen von Cladribin nicht belegt.

Begründung:

Zum Nachweis des Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer die Zulassungsstudien CLARITY und CLARITY EXTENSION vorgelegt. Es handelt sich bei beiden Studien um multizentrische randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Phase-III-Studien. Bei der CLARITY-Studie sollte die Diagnose der Multiplen Sklerose anhand der 2005 revidierten McDonald-Kriterien gestellt worden sein. Die Patienten sollten mindestens einen dokumentierten Krankheitsschub im vergangenen Jahr erfahren haben. Der Ausgangswert zu Studienbeginn auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS) sollte zwischen 0 und 5,5 liegen. Es wurden unbehandelte und bereits mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelte Patienten eingeschlossen. Die Studie war 3-armig ausgelegt: ein Placeboarm und 2 Interventionsarme. In den Interventionsarmen erhielten die Patienten eine von 3,5 mg/kg bzw. 5,25 mg/kg Cladribin in zwei aufeinanderfolgenden Jahren an (orale Gabe). Die Behandlungsdauer betrug 96 Wochen. Es wurden insgesamt 870 Patientinnen und Patienten in die beiden relevanten Studienarme der CLARITY-Studie randomisiert (N = 433 in den Cladribin-Arm mit niedrigerer Dosierung und N = 437 in den Placeboarm). Der primäre Endpunkt der Studien war die Schubrate nach 48 und 96 Wochen

³ Mavenclad: EPAR - Public assessment report, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), EMA/435731/2017, 22 June 2017 sowie Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis (EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2)

Behandlungsdauer, sekundäre Endpunkte waren weitere schubbezogene Endpunkte, die Behinderungsprogression, der Schweregrad der Behinderung, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Patienten, die die Studie CLARITY beendet hatten, wurden in die Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION eingeschlossen und die 3 Arme der CLARITY-Studie jeweils in einen Placeboarm und einen Cladribin-Arm mit der niedrigeren Dosierung (3,5 mg/kg kumulative Dosis in zwei aufeinanderfolgenden Behandlungsjahren) re-randomisiert, mit Ausnahme des ursprünglichen Placeboarms, von welchem alle Patienten in der CLARITY EXTENSION die Intervention Cladribin (3,5 mg/kg kumulative Dosis in zwei aufeinanderfolgenden Behandlungsjahren) bekamen. Damit entspricht die zulassungskonform behandelte Population der Patientengruppe, welche in der CLARITY-Studie 3,5 mg/kg kumulative Dosis in zwei aufeinanderfolgenden Behandlungsjahren und in den beiden darauffolgenden Jahren (Jahr 3 und 4) in der CLARITY EXTENSION Placebo bekommen hat. Diese Gruppe umfasste am Ende der CLARITY EXTENSION noch 89 Patienten.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Post-hoc-Analysen der Patienten mit hochaktiver RRMS, die noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, vor. Entsprechend der Zulassung durch die EMA wurde eine hohe Krankheitsaktivität operationalisiert als mindestens ein Schub im Jahr vor Studienbeginn und zu Studienbeginn entweder mindestens eine Gadolinium-anreichernde (Gd+) T1-Läsion oder mindestens neun T2-Läsionen trotz verlaufsmodifizierender Therapie oder zwei Schübe im Jahr vor Studienbeginn trotz verlaufsmodifizierender Therapie. Diese Teilpopulation umfasst insgesamt 187 Patienten, wobei 94 Patienten Cladribin (3,5 mg/kg kumulative Dosis in zwei aufeinanderfolgenden Behandlungsjahren) und 93 Patienten Placebo erhielten. Von diesen wurden 22 Patienten zulassungskonform in die Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION ohne weitere Cladribin-Gabe aufgenommen.

Insgesamt ist die relativ geringe Anzahl an Patienten, welche von der CLARITY in die CLARITY EXTENSION übertraten, hervorzuheben. Zudem ist auch ein Vergleich mit Placebo über den gesamten zulassungskonformen Behandlungszeitraum von vier Jahren aufgrund des Fehlens eines durchgängigen Placeboarms über den gesamten Studienzeitraum hinweg nicht möglich.

Der pharmazeutische Unternehmer konnte keine direkt vergleichenden Studien von Cladribin gegenüber einer der Alternativen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung) für Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, identifizieren. Er legte lediglich die placebokontrollierten Zulassungsstudien CLARITY und CLARITY EXTENSION mit den aufgeführten zusätzlichen Limitationen für die Nutzenbewertung vor. Diese Studien sind ungeeignet einen Zusatznutzen von Cladribin im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Ein indirekter Vergleich wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht angestrebt.

Insgesamt liegen somit keine verwertbaren Daten für die Ableitung des Zusatznutzens von Cladribin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung vor.

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Patientengruppe b)

Erwachsene Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde, mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie:

Für erwachsene Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde, mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie, ist der Zusatznutzen von Cladribin nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat die Zulassungsstudien CLARITY und CLARITY EXTENSION zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt. Diese wurden bereits unter der Patientengruppe a) beschrieben. Im Vergleich zur Patientenpopulation a) legt der pharmazeutische Unternehmer Post-hoc-Analysen der Patienten mit hochaktiver RRMS, mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie, vor. Entsprechend der Zulassung durch die EMA wurde eine hohe Krankheitsaktivität operationalisiert als mindestens ein Schub im Jahr vor Studienbeginn und zu Studienbeginn entweder mindestens ein Gadolinium-anreichernde (Gd+) T1-Läsion oder mindestens neun T2-Läsionen trotz verlaufsmodifizierender Therapie oder zwei Schübe im Jahr vor Studienbeginn trotz verlaufsmodifizierender Therapie. Diese Teilpopulation umfasst insgesamt 102 Patienten, wobei 46 Patienten Cladribin (3,5 mg/kg kumulative Dosis in zwei aufeinanderfolgenden Behandlungsjahren) und 56 Patienten Placebo erhielten. Von diesen wurden 9 Patienten zulassungskonform in die Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION ohne weitere Cladribin-Gabe aufgenommen.

Die placebokontrollierten Zulassungsstudien CLARITY und CLARITY EXTENSION sind wie oben beschrieben ungeeignet einen Zusatznutzen von Cladribin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Da der pharmazeutische Unternehmer keine direkt vergleichenden Studien von Cladribin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)) für Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose, mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie, identifizieren konnte, legt er einen adjustierten indirekten Vergleich (Brückenkompator Placebo) vor.

Der pharmazeutische Unternehmer strebt einen indirekten Vergleich mit Fingolimod an. Für diesen schließt der pharmazeutische Unternehmer die multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studien FREEDOMS und FREEDOMS II ein. In beiden Studien wurden erwachsene Patienten mit RRMS gemäß der 2005 revidierten McDonald-Kriterien eingeschlossen. Die Patienten sollten mindestens 1 dokumentierten Krankheitsschub im vergangenen Jahr erfahren haben. Der Ausgangswert zu Studienbeginn auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS) sollte zwischen 0 und 5,5 liegen. Bezogen auf die Vorbehandlung mit IFN- β erfolgte die Einschränkung, dass Patienten ausgeschlossen wurden, die innerhalb der 3 Monate vor der Randomisierung eine Behandlung mit IFN- β erhalten hatten.

Es handelt sich bei den Studien FREEDOMS und FREEDOMS II um 3-armige Studien: 2 Interventionsarme, die 1-mal täglich 0,5 mg bzw. 1,25 mg Fingolimod (orale Gabe) erhielten, während die Patienten im 3. Behandlungsarm Placebo erhielten. Die zugelassene Dosierung von Fingolimod beträgt 0,5 mg täglich. Die Behandlungsdauer betrug jeweils insgesamt 24 Monate. In der Studie FREEDOMS wurden insgesamt 843 Patienten in die beiden relevanten Studienarme (N = 425 in den Fingolimod-Arm und N = 418 in den Placeboarm) randomisiert, während in der FREEDOMS II-Studie insgesamt 713 Patienten in die beiden

relevanten Studienarme (N = 358 in den Fingolimod-Arm und N = 355 in den Placeboarm) randomisiert wurden. Der primäre Endpunkt beider Studien war die jährliche Schubrate, sekundäre Endpunkte waren weitere schubbezogene Endpunkte, die Behinderungsprogression, der Schweregrad der Behinderung, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Für die Patientenpopulation b) sind ausschließlich Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz einer Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie zu betrachten. Daten für diese Population liegen in den Publikationen Derfuss et al.⁴ und Devonshire et al.⁵ vor. Eine hochaktive RRMS wurde in beiden Publikationen definiert als mindestens ein Schub im Jahr vor Studienbeginn und zu Studienbeginn entweder mindestens eine Gadolinium-anreichernde T1-Läsion oder mindestens 9 T2-Läsionen oder mindestens genauso viele Schübe im Jahr vor Baseline wie im vorhergehenden Jahr. Die Publikation Derfuss et al. enthält Analysen der relevanten Teilpopulation auf Basis von Daten der FREEDOMS- und FREEDOMS II-Studie. In die Analysen gingen die Daten von insgesamt 506 Patienten ein (N = 249 Fingolimod und N = 257 Placebo). Die Publikation Devonshire et al. enthält eine Analyse, die ausschließlich auf Daten aus der FREEDOMS-Studie basiert (N = 84 Fingolimod und N = 80 Placebo).

Der pharmazeutische Unternehmer legt für den adjustierten indirekten Vergleich von Cladribin mit Fingolimod Ergebnisse nur für Endpunkte aus der Kategorie Morbidität (jährliche Schubrate, Behinderungsprogression, Behinderungsprogression und neue oder neu vergrößerte T2-Läsionen) vor. Für Endpunkte anderer Kategorien legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vor, da hierzu keine Auswertungen in den genannten Publikationen vorliegen. Insbesondere fehlen somit Daten zu Nebenwirkungen für die Nutzenbewertung vollständig, wodurch eine Abwägung von Nutzen und Schaden der Therapieoptionen nicht möglich ist. Des Weiteren ist die Ähnlichkeit der Studienpopulation der Studie CLARITY und der Studien FREEDOMS sowie FREEDOMS II fraglich. Dabei unterscheiden sich die Patientencharakteristika zu Studienbeginn zwischen den Studienpopulationen in Bezug auf die Merkmale Zeit seit Diagnosestellung sowie Gesamtvolumen der T2-Läsionen. Zudem liegen Unterschiede in den Ergebnissen der Placeboarme, v.a. bei den Endpunkten jährliche Schubrate bei der Teilpopulation der IFN- β vorbehandelten sowie Anzahl neuer oder neu vergrößerter T2-Läsionen vor. Aufgrund fehlender Daten zu den Endpunktkategorien Nebenwirkungen, Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Studienpopulation werden somit die Ergebnisse des indirekten Vergleiches nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Insgesamt liegen somit keine verwertbaren Daten für die Ableitung des Zusatznutzens von Cladribin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapie (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung) vor. Der vorgelegte indirekte Vergleich ist nicht geeignet Aussagen zum Zusatznutzen von Cladribin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die relevante Patientenpopulation abzuleiten.

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

⁴ Derfuss T, Bergvall NK, Sfikas N, Tomic DL. Efficacy of fingolimod in patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2015; 31(9): 1687-1691.

⁵ Devonshire V, Havrdova E, Radue EW, O'Connor P, Zhang-Auberson L, Agoropoulou C et al. Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study. *Lancet Neurol* 2012; 11(5): 420-428.

Patientengruppenübergreifende Daten zur sekundär progredienten Multiplen Sklerose mit aufgesetzten Schüben (rSPMS)

Patienten mit RRMS und rSPMS lassen sich aufgrund des kontinuierlichen Übergangs der Krankheitsstadien nicht eindeutig abgrenzen. Somit sind Patienten mit rSPMS in a) als auch b) enthalten. Für erwachsene Patienten mit hochaktiver rSPMS kommen gemäß Zulassung nur die Wirkstoffe Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b in Frage. Für rSPMS Patienten ist damit nach einer Vorbehandlung mit einem Interferon lediglich ein Wechsel auf das jeweils andere Interferon möglich. Patienten mit rSPMS wurden in den Zulassungsstudien CLARITY und CLARITY EXTENSION ausgeschlossen, dementsprechend lassen sich keine Aussagen aus diesen Studien für die Patienten mit rSPMS ableiten. Im Rahmen der Zulassung wurde eine zusätzliche Studie mit Daten zu rSPMS Patienten ergänzend aufgeführt. Diese ONWARD-Studie, eine multizentrische randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Phase-II-Studie, schloss 26 Patienten mit rSPMS ein, welche mit einer Kombinationstherapie aus Cladribin und Interferon-beta behandelt wurden. Diese Kombination ist jedoch von der Zulassung von Cladribin nicht umfasst.

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

Patientengruppe a)

Erwachsene Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben:

ca. 8200 – 8400 Patienten

Patientengruppe b)

Erwachsene Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde, mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie²:

ca. 32 100 – 32 600 Patienten

In Gruppe a) und b) sind zusätzlich Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose mit aufgesetzten Schüben (rSPMS) zu berücksichtigen. Die Anzahl an Patienten mit rSPMS beträgt ca. 11 100 – 15 800 Patienten.

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

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch für die Patientengruppen a) und b) hinsichtlich des Anteils für die Patienten mit hochaktiver schubförmiger multipler Sklerose sowie für eine erfolgte Vorbehandlung mit Unsicherheiten behaftet sind. Für beide Patientengruppen ist ebenfalls der Anteil der Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Inzidenz und Prävalenz der Indikation sowie fehlender Angaben zu Hochrechnungen und Adjustierungen im Dossier insgesamt 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

Mavenclad® (Wirkstoff: Cladribin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Februar 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004230/WC500234561.pdf

Der Beginn und die Überwachung der Therapie mit Cladribin darf nur von einer Fachärztin/einem Facharzt für Neurologie oder von einer Fachärztin/einem Facharzt für Nervenheilkunde, mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose, durchgeführt werden.

Es liegen in nur sehr geringem Umfang Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit aufgesetzten Schüben vor.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal enthält Anweisungen zum Umgang mit der durch Cladribin potentiell bedingten Veränderung der Lymphozytenzahl, schweren Infektionen, der Progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), malignen Erkrankungen sowie zu Vorsichtsmaßnahmen bei Patientinnen und Patienten im zeugungsfähigen Alter bezüglich der Verhütung von Schwangerschaften.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2018).

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.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

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.

Bei den Wirkstoffen Interferon beta-1a, Interferon beta-1b, Glatirameracetat und Fingolimod handelt es sich um kontinuierliche Therapieregime. Für Cladribin, Alemtuzumab und Natalizumab sind folgende Hinweise aus den jeweiligen Fachinformationen zu berücksichtigen:

Nach Abschluss der zwei Behandlungsphasen in Jahr 1 und 2 ist gemäß Fachinformation keine weitere Behandlung mit Cladribin in den Jahren 3 und 4 erforderlich. Eine Wiederaufnahme der Therapie nach dem Jahr 4 wurde nicht untersucht.

Bei Alemtuzumab können gemäß Fachinformation bis zu zwei weitere Behandlungsphasen nach Bedarf in Betracht gezogen werden.

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:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cladribin (Jahr 1 und 2)	an 5 aufeinanderfolgenden Tagen in Woche 1 und 2 von Monat 1 und 2	2	10	20
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientengruppe a)				
Interferon beta-1a	1 x wöchentlich i.m.	52	1	52
Interferon beta-1b	jeden zweiten Tag s.c.	182,5	1	182,5
Glatirameracetat	3 x wöchentlich s.c.	156	1	156
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientengruppe b)				
Interferon beta-1a	1 x wöchentlich i.m.	52	1	52
Interferon beta-1b	jeden zweiten Tag s.c.	182,5	1	182,5
Glatirameracetat	3 x wöchentlich s.c.	156	1	156
Alemtuzumab (Jahr 1)	5 aufeinanderfolgende Tage	1	5	5
Alemtuzumab (Jahr 2)	3 aufeinanderfolgende Tage	1	3	3
Fingolimod	1 x täglich	365	1	365
Natalizumab	1 x alle 4 Wochen	13	1	13

Verbrauch:

Die empfohlene kumulative Dosis von Cladribin beträgt 3,5 mg/kg Körpergewicht über 2 Jahre, angewendet als 1 Behandlungsphase von 1,75 mg/kg pro Jahr. Jede Behandlungsphase besteht aus 2 Behandlungswochen, eine zu Beginn des ersten Monats und eine zu Beginn des zweiten Monats des jeweiligen Behandlungsjahres. Jede Behandlungswoche besteht aus 4 oder 5 Tagen, an denen ein Patient abhängig vom Körpergewicht 10 mg oder 20 mg (eine oder zwei Tabletten) als tägliche Einmaldosis erhält. Nach Abschluss der zwei Behandlungsphasen ist keine weitere Behandlung mit Cladribin in den Jahren 3 und 4 erforderlich (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Eine Wiederaufnahme der Therapie nach dem 4. Jahr wurde nicht untersucht.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosierung/Tag	Einheiten/ Packung	Jahres- durchschnitts- verbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cladribin (Jahr 1 und 2) <small>Fehler! Textmarke nicht definiert.</small>	10 mg	in einer Woche 2 Tage 20 mg und 3 Tage 10 mg ⁶	6 Tabletten	28 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientengruppe a)				
Interferon beta-1a	30 µg	30 µg	12 Injektionslösungen	52
Interferon beta-1b	250 µg	250 µg	45 Injektionslösungen	182,5
Glatirameracetat	40 mg	40 mg	36 Fertigspritzen	156
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientengruppe b)				
Interferon beta-1a	30 µg	30 µg	12 Injektionslösungen	52
Interferon beta-1b	250 µg	250 µg	45 Injektionslösungen	182,5
Glatirameracetat	40 mg	40 mg	36 Fertigspritzen	156
Alemtuzumab (Jahr 1)	12 mg	12 mg	1 Injektionslösung	5
Alemtuzumab (Jahr 2)	12 mg	12 mg	1 Injektionslösung	3
Fingolimod	0,5 mg	0,5 mg	98 Hartkapseln	365
Natalizumab	300 mg	300 mg	1 Infusionslösung	13

⁶ 1,75 mg/kg KG pro Jahr; insgesamt 4 Behandlungswochen für Jahr 1 und 2

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cladribin	15.692,35 €	1,77 €	892,92 €	14.797,66 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientengruppe a)				
Interferon beta-1a	5.112,60 €	1,77 €	471,36 €	4.639,47 €
Interferon beta-1b	4.140,11 €	1,77 €	199,86 €	3.938,48 €
Glatirameracetat	2.731,98 €	1,77 €	130,93 €	2.599,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientengruppe b)				
Interferon beta-1a	5.112,60 €	1,77 €	471,36 €	4.639,47 €
Interferon beta-1b	4.140,11 €	1,77 €	199,86 €	3.938,48 €
Glatirameracetat	2.731,98 €	1,77 €	130,93 €	2.599,28 €
Alemtuzumab	10.653,50 €	1,77 €	605,15 €	10.046,58 €
Fingolimod	6.303,61 €	1,77 €	356,73 €	5.945,11 €
Natalizumab	2.386,15 €	1,77 €	133,00 €	2.251,38 €

Stand Lauer-Tab: 1. Mai 2018

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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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.

Für Cladribin sowie Alemtuzumab fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Bei den dargestellten Kosten handelt es sich um einen Bluttest (Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)). Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet.

Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander

abgestimmte Schritte erforderlich⁷. 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. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Das „HCV-Screening“ basiert auf der Bestimmung von Antikörpern gegen HCV (anti-HCV) mit einem Immunoassay⁸. Positive (reaktive) Befunde sollen zur Sicherung der Diagnose einer HCV-Infektion durch einen HCV-Nukleinsäurenachweis verifiziert werden. Bei immunsupprimierten Patienten soll eine HCV-RNA-Bestimmung parallel erfolgen.

Die Diagnostik der HIV-Infektion stützt sich auf den Nachweis spezifischer Antikörper in Kombination mit dem Nachweis von Virusantigenen oder viralen Nukleinsäuren (Zweistufendiagnostik mit Such- und Bestätigungstest)⁹. Im ersten Schritt wird geprüft, ob Antikörper gegen virale Antigene und/oder virales p24-Antigen vorliegen. Anschließend wird mit einem Immunoblot, die Spezifität der Bindung der Antikörper an die viralen Proteine geprüft. Ist dadurch eine HIV-Infektion nicht eindeutig zu bestätigen, muss zur endgültigen Abklärung der Diagnose die Testung aus einer zweiten Blutprobe wiederholt werden, die nach 1-3 Wochen entnommen werden sollte. Generell sollte zum Ausschluss einer Probenverwechslung immer eine zweite Blutprobe getestet werden.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cladribin ¹⁰	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1	58,00 €	58,00 €
Cladribin ¹⁰	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ¹¹	1	5,50 €	5,50 €
Cladribin ¹⁰	anti-HCV-Antikörper (GOP 32618)	1	9,80 €	9,80 €

⁷ „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“

http://www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Hepatitis_B/Leitlinie_Hepatitis_B.pdf

⁸ S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion“

AWMF-Register-Nr.: 021/012 <https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2018/02/S3-Leitlinie-Hepatitis-C-ZfG-15.02.2018.pdf>

⁹ Stellungnahme der Gemeinsamen Diagnostikkommission der DVV und der GfV 2015: Bundesgesundheitsbl 2015 · 58:877–886; DOI 10.1007/s00103-015-2174 -x: pdf http://edoc.rki.de/documents/rki_ab/reic4rOTQ8fL2/PDF/20qaHRqZd7W2U.pdf

¹⁰ Gemäß Fachinformation sind vor Einleitung einer Cladribin-Therapie eine HIV-Infektion, eine aktive Tuberkulose und eine aktive Hepatitis auszuschließen. Vor Therapiebeginn in Jahr 1 und Jahr 2 muss ein Screening auf latente Infektionen, vor allem auf Tuberkulose und Hepatitis B und C, erfolgen.

¹¹ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
	HCV-Nukleinsäurenachweis (GOP 32835)	1	40,00 €	40,00 €
Cladribin ^{10, 12}	HIV-1- und/oder HIV-1/2-Antikörper, HIV-Antigen mittels Immunoassay (GOP 32575 oder 32576 und GOP 32783)	2	4,10 € bzw. 27,50 €	63,20 €
	Immunoblot als Bestätigungstest (GOP 32660)	2	66,30 €	132,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b)				
Alemtuzumab	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1	58,00 €	58,00 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den 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.

¹² Die aufgeführten Tests (Antigen-Antikörper-Suchtests) können nur eine HIV-Infektion nachweisen, die zum Zeitpunkt der Testung mindestens 6 Wochen zurückliegt.

3. Bürokratiekosten

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 pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 7. April 2017, eingegangen am 7. April 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Mai 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 1. Juni 2017 statt.

Am 29. November 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Cladribin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. November 2017 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 Cladribin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Februar 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 9. April 2018 statt.

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 8. Mai 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Mai 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Mai 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	27. März 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. April 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. April 2018 2. Mai 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

Unterausschuss Arzneimittel	8. Mai 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Mai 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Mai 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken