



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage IV - Therapiehinweise

Alemtuzumab

Vom 15. September 2016

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	2
1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekostenermittlung	5
4. Verfahrensablauf	6
5. Beschluss	8
6. Anhang	25
6.1 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V	25
6.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	26
B. Bewertungsverfahren	35
1. Bewertungsgrundlagen	35
2. Bewertungsentscheidung	37
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	54
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	56
1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren	56
1.2 Mündliche Anhörung Einladung	102
2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	104
2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	104
2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung	104
2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	105
3. Auswertung der Stellungnahmen	106
3.1 Auswertung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen	106
4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	185

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 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 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 Injektions- stelle	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, Vladic 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 Beschlusssentwurf 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

Beschluss



**des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-
RL):
Anlage IV - Therapiehinweise**

Vom 15. September 2016

Der Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. September 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Oktober 2016 (BAnz AT 12.12.2016 B3), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage IV wird entsprechend der alphabetischen Reihenfolge folgender Therapiehinweis eingefügt:

Alemtuzumab

(z. B. Lemtrada®)

Beschluss vom:

In Kraft getreten am:

BAz AT TT.MM.JJJJ V

Indikation

Am 12. September 2013 wurde Alemtuzumab mit dem Handelsnamen Lemtrada® zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.

Die Anwendung von Alemtuzumab wird nicht empfohlen bei Patientinnen und Patienten, die keine aktive Erkrankung aufweisen oder unter der aktuellen Therapie stabil sind.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Die Einleitung und die Überwachung der Behandlung mit Alemtuzumab sollten durch in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose (MS) erfahrene Neurologinnen und Neurologen oder Nervenärztinnen und Nervenärzte erfolgen. Es sollten zudem Fachpersonal und Geräte zur Verfügung stehen, die geeignet sind, die häufigsten Nebenwirkungen, insbesondere Autoimmunerkrankungen und Infektionen, rechtzeitig zu erkennen und zu beherrschen.

Medikamente und Ausrüstung zur Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen und/oder anaphylaktischen Reaktionen sollten verfügbar sein.

Wegen der notwendigen Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten (bis 48 Monate nach der letzten Infusion), ist bei Einleitung der Therapie mit Alemtuzumab die ärztliche Nachbeobachtung durch die die Therapie beginnenden Ärztinnen und Ärzte ggf. in Abstimmung mit den die weitere Nachbehandlung durchführenden Neurologinnen und Neurologen oder Nervenärztinnen und Nervenärzte sicher zu stellen. Die erstmalige Verordnung setzt eine Prognose der aktuell betreuenden und der die weitere Nachbehandlung durchführenden Neurologinnen und Neurologen oder Nervenärztinnen und Nervenärzte voraus, dass die Versicherten hierzu in der Lage und bereit sind.

Vor der Behandlung müssen die Patientinnen und Patienten über

- die Risiken und den Nutzen der Behandlung, sowie
- die Notwendigkeit einer 48-monatigen Nachbeobachtung nach der letzten Alemtuzumab-Infusion,

aufgeklärt werden.

Mit Alemtuzumab behandelten Patientinnen und Patienten müssen

- die Packungsbeilage,
- die Patientenkarte und
- der Leitfaden für Patientinnen und Patienten

ausgehändigt werden.

Die intravenösen Infusionen sollen über einen Zeitraum von etwa 4 Stunden verabreicht werden und eine Überwachung hinsichtlich infusionsassoziierter Reaktionen wird während und für weitere 2 Stunden nach Beendigung der Alemtuzumab-Infusion empfohlen.

Direkte, aktiv kontrollierte Vergleichsstudien liegen für Alemtuzumab ausschließlich gegenüber Interferon (IFN) beta-1a vor. In den vergleichenden Phase-III-Studien zeigte sich gegenüber IFN beta-1a eine signifikante Verringerung der Schubrate. Ein Vorteil von Alemtuzumab bezüglich der Verminderung der Progression der Behinderung wurde bei vorbehandelten Patientinnen und 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.

Im Vergleich zur Therapie mit IFN zeigten sich vermehrt ihrer Art nach schwere, auch zeitverzögert nach der Behandlung auftretende, Nebenwirkungen, woraus sich die Notwendigkeit einer 48-monatigen Nachbeobachtung ergibt.

In der Gesamtbewertung ist die Verringerung der Schubrate abzuwägen gegen die häufigen und teilweise schweren Nebenwirkungen. Wegen dieser schweren, potentiell auch tödlich verlaufenden Nebenwirkungen insbesondere autoimmuner Art, die teilweise auch mit deutlicher zeitlicher Verzögerung nach der Gabe auftreten, ist bei der Abwägung der Therapieoptionen auch der individuelle Verlauf der Erkrankung der Patientinnen und Patienten und eine bereits bestehende Behinderung einzubeziehen. Bei nicht schweren Verläufen ist Alemtuzumab in der Regel nicht die Therapie der Wahl.

Direkte Vergleichsstudien gegenüber anderen zugelassenen Therapiealternativen wie Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat, oder Teriflunomid sowie Fingolimod oder Natalizumab liegen nicht vor. Vorteile zu positiven Behandlungseffekten von Alemtuzumab gegenüber diesen Therapiealternativen sind damit nicht belegt.

Dabei ist der Einsatz von Alemtuzumab aufgrund der mit der Anwendung verbundenen Nebenwirkungen – und der Notwendigkeit einer langen Nachbeobachtungszeit – gegenüber den weiteren zur Behandlung der RRMS zugelassenen Arzneimitteln kritisch abzuwägen. Darüber hinaus sind im Vergleich zu anderen zur Behandlung der RRMS zugelassenen Wirkstoffen bei Anwendung von Alemtuzumab mehr prophylaktische Maßnahmen (Arzneimittel, Impfungen) sowie die Therapie begleitende Laboruntersuchungen erforderlich.

Bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit schweren Verläufen der RRMS mit Alemtuzumab sind Risiken für das Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen entsprechend zu gewichten und im Vergleich zu Fingolimod und Natalizumab insbesondere auch in der mehrjährig zu gewährleistenden Nachbeobachtungszeit zu beachten. Daher sollte die Entscheidung für Alemtuzumab bei diesen Patientinnen und Patienten individuell sorgfältig abgewogen werden.

Die Anwendung von Alemtuzumab ist gemäß Zulassung auf 2 Behandlungsphasen in 2 Jahren begrenzt. Unklar bleibt dabei, wie Patientinnen und Patienten bei weiterhin aktiver Erkrankung weiterbehandelt werden können.

Der Einsatz von Alemtuzumab entspricht damit einer wirtschaftlichen Verordnungsweise bei Patientinnen und Patienten mit schweren Verläufen, d. h. insbesondere solchen

- die trotz des Einsatzes der zur Behandlung der RRMS zugelassenen Wirkstoffe IFN, 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.

☒ Kosten

Tabelle 1: Kosten der zur Behandlung der RRMS zugelassenen Arzneimittel

Wirkstoff	Arzneimittel	Dosierung	1-Jahres-therapie-kosten	2-Jahres-therapie-kosten
Alemtuzumab	Lemtrada®	1. Jahr: 5 x 12 mg / Jahr 2. Jahr: 3 x 12 mg / Jahr	1. Jahr: 53 268 € 2. Jahr: 31 961 €	85 228 € ⁶
Arzneimittel zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit RRMS				
IFN beta-1a	Rebif®	3 x 44 µg / Woche	25 102 €	50 204 €
		3 x 22 µg / Woche	20 444 €	40 888 €
	Avonex®	1 x 30 µg / Woche	22 155 €	44 309 €
	Plegridy®	125 µg alle 2 Wochen	22 986 €	45 973 €
IFN beta-1b	Extavia®	250 µg jeden 2. Tag	16 790 €	33 581 €
	Betaferon®	250 µg jeden 2. Tag	19 431 €	38 861 €
Azathioprin		2-3 mg / kg Körpergewicht / Tag	388-573 €	776-1145 €
Dimethylfumarat	Tecfidera®	2 x 240 mg / Tag	15 938 €	31 876 €
Glatirameracetat	Copaxone®	1 x 20 mg / Tag	18 550 €	37 099 €
		3 x 40 mg / Woche	15 825 €	31 651 €
Teriflunomid	Aubagio®	1 x 14 mg / Tag	14 406 €	28 812 €
Arzneimittel zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit RRMS mit (hoch-)aktiver Erkrankung ⁷				
Fingolimod	Gilenya®	1 x 0,5 mg / Tag	22 583 €	45 165 €
Natalizumab	Tysabri®	300 mg alle 4 Wochen	27 993 €	55 985 €

Dosierungen in den Auftitrierungsphasen, die von denen der Erhaltungstherapie abweichen, wurden nicht berücksichtigt. Dosisberechnungen erfolgten mit einer Körperoberfläche von 1,89 m² und einem Gewicht von 76,3 kg (Mikrozensus 2013).

Kostenberechnung auf Basis der größten verfügbaren Packung bzw. Festbetrag; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden nicht berücksichtigt.

Stand Lauer Taxe 01.09.2016

☒ Wirkungen

Alemtuzumab ist ein rekombinanter, humanisierter monoklonaler Antikörper, der sich gegen das 21- bis 28-kD-Glykoprotein CD52 auf der Zelloberfläche richtet. Alemtuzumab

⁶ zum aktuellen Zeitpunkt ist unklar, welche Kosten für eine Therapie der RRMS nach zweijähriger Behandlung mit Alemtuzumab entstehen

⁷ Aufgrund seines Anwendungsgebietes kommt Mitoxantron nur für eine kleine Subpopulation der Patientinnen und Patienten mit RRMS in Frage, welche jedoch im Rahmen des TH zu vernachlässigen ist. Mitoxantron wurde deshalb bei Erstellung des Therapiehinweises nicht berücksichtigt.

bindet an CD52, ein Antigen auf der Zelloberfläche, das in hohen Konzentrationen auf T-Lymphozyten (CD3 +) und B-Lymphozyten (CD19 +) und in niedrigen Konzentrationen auf natürlichen Killerzellen, Monozyten und Makrophagen vorkommt. Alemtuzumab wirkt durch antikörperabhängige, zellvermittelte Zytolyse und komplementvermittelte Lyse nach Zelloberflächenbindung an T- und B-Lymphozyten.

Der Mechanismus, durch den Alemtuzumab seine therapeutischen Wirkungen bei MS entfaltet, ist noch nicht vollständig aufgeklärt.

Wirksamkeit

Der öffentliche Bewertungsbericht der europäischen Zulassungsbehörde (EPAR) nennt zwei Hauptstudien. Es wurde eine Studie bei nichtvorbehandelten Patientinnen und Patienten (Studie 323 – Cohen) und eine weitere bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten (Studie 324 – Coles) durchgeführt. Der EDSS-Wert (Expanded Disability Status Scale) lag bei nichtvorbehandelten zwischen 0,0 und 3,0 und bei den vorbehandelten Patientinnen und Patienten zwischen 0,0 und 5,0. In beiden Studien wurde mit IFN beta-1a (Rebif®) 44 µg dreimal pro Woche verglichen. Alemtuzumab wurde in der zugelassenen Dosis von 12 mg und in einem weiteren Arm mit der nicht zugelassenen Dosis von 24 mg verabreicht. Die Randomisierung erfolgte für die zugelassene Dosis jeweils 2:1. Die co-primären Endpunkte waren in beiden Untersuchungen

- Schubrate und
- SAD (Sustained Accumulation of Disability, definiert als mindestens sechs Monate anhaltende Zunahme um mindestens 1 EDSS-Punkt bzw. um 1,5 Punkte, wenn der Ausgangswert 0 Punkte war).

Die Studien erreichten den primären Endpunkt nach einer Beobachtung von 2 Jahren, wenn wenigstens eine der folgenden Bedingungen erreicht wird: Das Maximum der 2 p-Werte ist ≤ 0.05 (nicht erfüllt); das Minimum eines der 2 p Werte ist ≤ 0.025 . Die Patientinnen und Patienten und behandelnden Ärztinnen und Ärzte waren nicht verblindet. Die Endpunkte wurden verblindet erhoben.

Tabelle 2: Die Ergebnisse klinischer Endpunkte

Klinische Endpunkte	Nichtvorbehandelte Patientinnen und Patienten (CAMMS 323)		Vorbehandelte Patientinnen und Patienten (CAMMS 324)	
	Alemtuzumab 12 mg n=376	IFN beta-1a n=187	Alemtuzumab 12 mg n=426	IFN beta-1a n=202
Jährliche Schubrate (ARR) (95% KI)	0,18 (0,13; 0,23)	0,39 (0,29; 0,53)	0,26 (0,21; 0,33)	0,52 (0,41; 0,66)
Inzidenzdichterratio (95% KI); Risikosenkung	0,45 (0,32; 0,63); 54,9 (p< 0,0001)		0,51 (0,39; 0,65); 49,4 (p< 0,0001)	
Akkumulation von Behinderung (SAD über 6 Monate bestätigt) (95% KI)	8,0 % (5,7; 11,2)	11,1 % (7,3; 16,7)	12,7 % (9,9; 16,3)	21,1 % (15,9; 27,7)
Risikoverhältnis (Hazard Ratio)	0,70 (0,40; 1,23) (p=0,22)		0,58 (0,38; 0,87) (p=0,0084)	
Schubfreie Patientinnen und Patienten nach 2 Jahren (95% KI)	77,6 % (72,9; 81,6) (p< 0,0001)	58,7 % (51,1; 65,5)	65,4 % (60,6; 69,7) (p< 0,0001)	46,7 % (39,5; 53,5)
Veränderung des EDSS ab Baseline nach 2 Jahren Schätzung (95% KI)	-0,14 (-0,25; -0,02) (p=0,42)	-0,14 (-0,29; -0,01)	-0,17 (-0,29; -0,05) (p< 0,0001)	0,24 (0,07; 0,41)

(Werte modifiziert nach Tabelle 3 der Fachinformation)

Die Schubrate war in beiden Studien signifikant niedriger unter Alemtuzumab im Vergleich zu IFN beta-1a. Die Behinderungsprogression ausgedrückt in SAD war unter Alemtuzumab nicht signifikant unterschiedlich bei den therapienaiven Patientinnen und Patienten und signifikant geringer in der Studie mit vorbehandelten Patientinnen und Patienten. Die Veränderung der EDSS ab Baseline zeigte nach 2 Jahren nur bei den vorbehandelten Patientinnen und Patienten als sekundären Endpunkt eine signifikante Veränderung.

Tabelle 3: Abbrüche der randomisierten Patientinnen und Patienten

	Nichtvorbehandelte Patientinnen und Patienten (CAMMS 323)		Vorbehandelte Patientinnen und Patienten (CAMMS 324)	
	SC IFN beta-1a (N=195)	Alem 12 mg/day (N=386)	SC IFN beta-1a (N=231)	Alem 12 mg/day (N=436)
Randomisierte Patientinnen und Patienten	195	386	231	436
Abbruch vor Therapie, n (%)	8 (4,1)	10 (2,6)	29 (12,6)	10 (2,3)
Entscheidung der Prüffärztin / des Prüfarztes	0	0	0	2 (0,5)
Rücknahme durch Patientin / Patient	7 (3,6)	8 (2,1)	27 (11,7)	7 (1,6)
Anderes	1 (0,5)	2 (0,6)	2 (0,8)	1 (0,2)
Behandelte Patientinnen und Patienten, n (%)	187 (95,9)	376 (97,4)	202 (87,4)	435 ⁸
Vollständige Therapie, n (%)	164 (87,7)	360 (95,7)	158 (78,2)	404 (92,9)
Abbruch der Therapie, n (%)	23 (12,3)	16 (4,3)	44 (21,8)	31 (7,1)
Studie beendet, n (%)	173 (88,7)	367 (95,1)	175 (75,8)	416 (95,4)
Abbruch der Studie, n (%)	22 (11,3)	19 (4,9)	56 (24,2)	20 (4,6)
Adverse Event (AE)	5 (2,6)	1 (0,3)	6 (2,6)	2 (0,5)
Mangelnde Wirksamkeit	2 (1,0)	0	6 (2,6)	0
Entscheidung der Prüffärztin / des Prüfarztes	1 (0,5)	2 (0,5)	3 (1,3)	4 (0,9)
Rücknahme durch Patientin / Patient / Verweigerung weiterer Therapie	12 (6,2)	12 (3,1)	36 (15,6)	11 (2,5)
Tod	0	1 (0,3)	0	1 (0,2)
Protokollverletzung	0	0	1 (0,4)	0
Lost to follow up	0	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,2)
Schwangerschaft	1 (0,5)	0	1 (0,4)	0
Anderes	1 (0,5)	2 (0,5)	2 (0,9)	1 (0,2)

⁸ Beinhaltet 426 Patientinnen und Patienten die der Behandlung mit Alemtuzumab 12 mg/d zugeteilt wurden sowie 9 Patienten, die zunächst der Behandlung mit Alemtuzumab 24 mg/d zugeteilt wurden jedoch 12 mg/d erhalten haben

(Tabelle modifiziert nach Medical Review der FDA Seite 88 Tabelle 38 „Sponsor ISE Table 3-3. Subject disposition. Randomized subjects.“)

Mangel der Studien ist, dass zwar die Endpunkterhebung verblindet erfolgte, jedoch die teilnehmenden Patientinnen und Patienten und die Prüferinnen und -ärzte unverblindet waren.

Die vollständigen Studienprotokolle der Hauptstudien sind nicht öffentlich zugänglich. Im Bericht der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA findet sich, dass die Ausgangswerte (Baseline) wie der EDSS-Status nach der Randomisierung und vor Verabreichung der ersten Dosis der Prüfmedikation erhoben wurden. Das Protokoll erlaubte maximal 14 Tage von der Randomisierung bis zum Beginn der Therapie mit der Prüfmedikation, es sei denn während dieser Phase trat ein Schub auf. Dann gab es 2 Optionen für den Therapiebeginn:

1. 30 Tage nach dem Schub oder
2. wenn die Prüferin bzw. der Prüfer den Krankheitszustand als stabil einschätzt.

Trat eine Infektion auf, wurden die Behandlung und die Baseline-Testung bis zum Abklingen des Infekts verschoben (FDA Clinical Review, 2013).

Um den Effekt der Erhebung der Ausgangswerte nach Randomisierung auf die Ergebnisse zur Verminderung der Progression der Behinderung zu untersuchen, hat die FDA post hoc eine modifizierte Auswertung vorgenommen. Anders als bei der geplanten Auswertung der Studien werden die Werte zum Zeitpunkt des Screenings verwendet. Dadurch reduziert sich die Anzahl von SAD-Ereignissen in der IFN-Gruppe in Studie 323 (therapienaive Patientinnen und Patienten) um 15 % und in Studie 324 um 12,5 %. Im Gegensatz dazu erhöhen sich die SAD-Ereignisse in der Gruppe der mit Alemtuzumab 12 mg behandelten Patientinnen und Patienten um 13,3 % bei therapienaiven Patientinnen und Patienten (Studie 323) und um 11,1 % bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten. In der Studie bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten (Studie 324) ist das Ergebnis der modifizierten Auswertung ebenso wie bei therapienaiven Patientinnen und Patienten nicht signifikant (FDA Statistical Review, 2013).

Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse zur Progression der Behinderung bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit Unsicherheit behaftet; zum einen aufgrund der Erhebung der Ausgangswerte nach Randomisierung – und vor dem Hintergrund des offenen Studiendesigns und damit möglicherweise in Kenntnis der Gruppenzuteilung – und zum anderen aufgrund der durch die modifizierte Auswertung aufgezeigten Unterschiede der ermittelten Anzahl der SAD-Ereignisse in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Erhebung der Ausgangswerte.

Tabelle 4: Zusammenfassung der SAD-Ereignisse mit modifizierten Kriterien unter Verwendung des EDSS-Wertes zum Zeitpunkt des Screenings

Veränderung der Anzahl der SAD	IFN beta-1a	Alemtuzumab 12 mg
Studie 323 (nichtvorbehandelt)		
N	187	376
N (%) SAD – modifiziert	17 (9,09 %)	34 (9,04 %)
N (%) SAD – Original	20 (10,70 %)	30 (7,98 %)
Differenz	-3 (15,00 %)	4 (13,33 %)
Studie 324 (vorbehandelt)		
N	202	426
N (%) SAD – modifiziert	35 (17,33 %)	60 (14,09 %)
p-Wert Vergleich zu IFN beta-1a		0,201
N (%) SAD – Original	40 (19,80 %)	54 (12,68 %)
p-Wert Vergleich zu IFN beta-1a		0,0084
Differenz	-5 (12,5 %)	6 (11,11 %)

(Tabelle modifiziert aus dem Statistischen Review der FDA, Seite 31 Table 15 Summary of SAD Events under Modified Criteria Using Screening EDSS as Baseline, ohne die Spalte für Alemtuzumab 24 mg.)

Alemtuzumab wurde in direkten Vergleichsstudien ausschließlich gegenüber IFN beta-1a untersucht.

Vergleichsstudien gegenüber anderen Substanzen wie Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat oder Teriflunomid sowie Fingolimod oder Natalizumab liegen nicht vor. Ein Vorteil hinsichtlich positiver Behandlungseffekte ist damit für Alemtuzumab gegenüber diesen Therapiealternativen nicht belegt.

☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Die in den Phase III-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.

Infektionen, Nausea, Kopfschmerzen, Rash, Urtikaria, Fieber, Fatigue, Schilddrüsenaffektionen waren in beiden Studien häufiger unter Alemtuzumab, wobei auch schwerwiegende Nebenwirkungen in den Kategorien Infektionen, Schilddrüsenaffektionen sowie Störungen des Blut- und lymphatischen Systems häufiger waren. Grippeähnliche Symptome, Reaktionen an der Injektionsstelle, Lebertoxizität – auch schwerwiegende – und Insomnia traten unter IFN häufiger auf. Auf Grundlage der Publikationen ist ein belastbarer statistischer Vergleich der Nebenwirkungen methodisch nicht möglich, so dass Aussagen zu quantitativen Unterschieden hieraus nicht abgeleitet werden können.

Zu den unter Alemtuzumab aufgetretenen schwerwiegenden Nebenwirkungen 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 Patientinnen und Patienten erforderlich machen. Insbesondere aufgrund dieser Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtschau der in den Studien aufgetretenen Nebenwirkungen ein qualitativer Nachteil von Alemtuzumab.

Vergleichsstudien gegenüber anderen Substanzen wie Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat oder Teriflunomid sowie Fingolimod oder Natalizumab liegen nicht vor. Daher kann das Nebenwirkungsprofil von Alemtuzumab nur qualitativ aufgrund der Angaben in der Fachinformation bewertet werden. Dabei zeichnet sich Alemtuzumab gegenüber Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat und Teriflunomid durch ausgeprägtere, schwerere, mitunter lebensbedrohliche und zeitverzögert auftretende Nebenwirkungen aus.

Gemäß Fachinformation sind die häufigsten Nebenwirkungen unter Alemtuzumab, die bei $\geq 20\%$ der Patientinnen und Patienten auftreten, Ausschlag, Kopfschmerz, Fieber und Atemwegsinfektionen.

Zu den weiteren Nebenwirkungen gehören unter anderem

- I. Autoimmunität:
 - a. Schilddrüsenerkrankungen,
 - b. Idiopathische thrombozytopenische Purpura,
 - c. Nephropathien,
 - d. Zytopenien,
- II. Infusionsassoziierte Reaktionen und
- III. Infektionen.

Zu Ia) Schilddrüsenerkrankungen

Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen wurden bei schätzungsweise 36 % der im Rahmen klinischer MS-Studien mit Alemtuzumab 12 mg behandelten Patientinnen und Patienten in den 48 Monaten nach der ersten Exposition mit Alemtuzumab beobachtet. Bei Patientinnen und Patienten mit anamnestischen Schilddrüsenerkrankungen war die Inzidenz von Schilddrüsenereignissen, sowohl in der mit Alemtuzumab behandelten Gruppe, als auch in der mit IFN beta-1a behandelten Gruppe, höher. Patientinnen und Patienten mit bestehender Schilddrüsenerkrankung sollte Alemtuzumab nur verabreicht werden, wenn der mögliche Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.

Zu den beobachteten autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen zählten Hyper- bzw. Hypothyreosen.

Vor Beginn der Behandlung und danach alle 3 Monate bis 48 Monate nach der letzten Infusion sollten Schilddrüsenfunktionstests, z. B. eine Bestimmung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH), durchgeführt werden. Nach dieser Zeit sollten entsprechende Tests auf der Grundlage klinischer Befunde, die eine Schilddrüsenfunktionsstörung nahelegen, durchgeführt werden.

Zu Ib) Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)

Schwerwiegende Ereignisse von ITP wurden bei etwa 1 % der behandelten Patientinnen und Patienten in kontrollierten klinischen Studien zu MS beobachtet.

Ein Patient mit MS entwickelte vor der Einführung der Auflage monatlicher Blutuntersuchungen eine ITP, die unerkannt blieb. Der Patient starb an einer Hirnblutung.

ITP trat im Allgemeinen 14 bis 36 Monate nach der ersten Exposition auf.

In der Fachinformation wird empfohlen Patientinnen und Patienten daran zu erinnern, auf mögliche Symptome zu achten und ärztliche Hilfe aufzusuchen, wenn Fragen bestehen. Vor Beginn der Behandlung und danach monatlich bis 48 Monate nach der letzten Infusion sollte ein großes Blutbild mit Differentialblutbild erstellt werden. Danach sollten Untersuchungen durchgeführt werden, wenn die klinischen Befunde auf eine ITP hindeuten. Wenn ein Verdacht auf eine ITP besteht, sollte unverzüglich ein großes Blutbild erstellt werden.

Zu Ic) Nephropathien

Nephropathien, einschließlich Goodpasture-Syndrom (anti-GBM-Glomerulonephritis), wurden bei 0,3 % der Patientinnen und Patienten in klinischen Studien zu MS beobachtet und traten im Allgemeinen innerhalb von 39 Monaten nach der letzten Verabreichung von Alemtuzumab auf. In klinischen Studien traten 2 Fälle von Goodpasture-Syndrom auf. Beide Fälle waren schwerwiegend, wurden durch die klinische und Laborüberwachung früh erkannt und hatten nach Behandlung einen positiven Ausgang.

Die klinischen Merkmale einer Nephropathie können eine Erhöhung des Kreatinins im Blut, Hämaturie und/oder Proteinurie umfassen. Obwohl dies in klinischen Studien nicht beobachtet wurde, kann eine alveolare Blutung, die sich als Hämoptyse äußert, im Rahmen des Goodpasture-Syndroms auftreten. Da Hämoptysen auch Symptom einer ITP sein können, ist eine entsprechende Differentialdiagnostik erforderlich.

Die Fachinformation empfiehlt Patientinnen und Patienten daran zu erinnern, auf mögliche Symptome zu achten und ärztliche Hilfe aufzusuchen, wenn Fragen bestehen. Das Goodpasture-Syndrom kann zu Nierenversagen führen, welches bei zu spät einsetzender Behandlung zu Dialysepflicht führt und/oder eine Transplantation erfordert und nicht behandelt lebensbedrohlich verlaufen kann.

Vor Beginn der Behandlung und danach monatlich bis 48 Monate nach der letzten Infusion sollten die Serum-Kreatinin-Spiegel überwacht werden. Urinuntersuchungen einschließlich Mikroskopie sollten vor Beginn der Behandlung und danach monatlich bis 48 Monate nach der letzten Infusion durchgeführt werden. Bei Beobachtung klinisch signifikanter Veränderungen ausgehend von den Ausgangswerten beim Serum-Kreatinin, bei

ungeklärter Hämaturie und/oder Proteinurie sollten unverzüglich weitere Untersuchungen im Hinblick auf mögliche Nephropathien veranlasst werden, einschließlich einer sofortigen Überweisung an eine Fachärztin bzw. einen Facharzt.

Die frühzeitige Erkennung und Behandlung von Nephropathien können das Risiko nicht erfolgreicher Behandlungsergebnisse senken. Nach diesem Zeitraum sollten Untersuchungen auf der Grundlage von klinischen Befunden, die eine Nephropathie nahelegen, durchgeführt werden.

Das potentielle Risiko, das mit einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Alemtuzumab nach Auftreten von Nephropathien assoziiert ist, ist unbekannt.

zu Id) Zytopenien

Verdachtsfälle autoimmuner Zytopenien, wie etwa Neutropenien, hämolytische Anämien und Panzytopenien, wurden in klinischen MS-Studien selten berichtet.

Wenn das Vorliegen einer Zytopenie bestätigt wird, sollten umgehend entsprechende medizinische Maßnahmen eingeleitet werden, einschließlich der Überweisung an eine Fachärztin bzw. einen Facharzt.

zu II) Infusionsassoziierte Reaktionen (IAR)

Schwerwiegende Reaktionen traten bei 3 % der Patientinnen und Patienten auf. Hierzu zählten Fälle von Fieber, Urtikaria, Vorhofflimmern, Übelkeit, Beklemmungsgefühl in der Brust und Hypotonie. Die klinischen Merkmale von anaphylaktischen Reaktionen können den klinischen Merkmalen von infusionsassoziierten Reaktionen ähneln, sind aber in der Regel schwerwiegender und potentiell lebensbedrohlich.

Im Gegensatz zu infusionsassoziierten Reaktionen wurde über anaphylaktische Reaktionen selten berichtet.

Es wird empfohlen, die Patientinnen und Patienten vorzubehandeln, um infusionsassoziierte Reaktionen zu lindern. IAR können jedoch bei Patientinnen und Patienten trotz Vorbehandlung auftreten.

Eine Überwachung hinsichtlich infusionsassoziierten Reaktionen wird während und für weitere 2 Stunden nach Beendigung der Alemtuzumab-Infusion empfohlen. Falls eine IAR auftritt, muss nach Bedarf eine entsprechende symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Wenn die Infusion nicht gut vertragen wird, kann die Infusionsdauer verlängert werden. Wenn eine schwerwiegende Infusionsreaktion auftritt, sollte der unverzügliche Abbruch der intravenösen Infusion erwogen werden.

Ärztinnen und Ärzte sollten die kardiologische Anamnese der Patientinnen und Patienten kennen, da auch kardiale Symptome wie Tachykardie zu den infusionsassoziierten Reaktionen gehören.

Medikamente und Ausrüstung zur Behandlung anaphylaktischer und/oder schwerwiegender Reaktionen sollten verfügbar sein.

Zu III) Infektionen

Infektionen traten in kontrollierten klinischen Studien zur MS, die bis zu 2 Jahre lang andauerten, bei 71 % der mit Alemtuzumab behandelten Patientinnen und Patienten im Vergleich zu 53 % der mit subkutan verabreichtem IFN beta-1a (44 µg, 3-mal wöchentlich) behandelten Patientinnen und Patienten auf und waren überwiegend von leichtem bis mittlerem Schweregrad. Infektionen, die häufiger bei mit Alemtuzumab behandelten Patientinnen und Patienten als bei mit IFN beta-1a behandelten Patientinnen und Patienten auftraten, waren Nasopharyngitis, Harnwegsinfektionen, Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis, oraler Herpes, Grippe und Bronchitis. Schwerwiegende Infektionen traten in kontrollierten klinischen Studien zu MS bei 2,7 % der mit Alemtuzumab behandelten Patientinnen und Patienten im Vergleich zu 1 % der mit IFN beta-1a behandelten Patientinnen und Patienten auf.

Schwerwiegende Infektionen mit dem Varizella-Zoster-Virus, einschließlich primärer Varizella-Infektion (Windpocken) und Reaktivierung des Varizella-Zoster-Virus (Herpes Zoster), traten in klinischen Studien häufiger bei mit Alemtuzumab behandelten Patientinnen und Patienten (0,3 %) als bei mit IFN beta-1a behandelten Patientinnen und Patienten (0 %) auf.

Zervikale Infektionen mit dem humanen Papillomavirus (HPV), einschließlich Zervixdysplasie, wurden bei mit Alemtuzumab behandelten Patientinnen ebenfalls berichtet (2 %). Es wird empfohlen, bei weiblichen Patientinnen jährlich ein HPV-Screening durchzuführen.

Das Auftreten einer Tuberkulose wurde in kontrollierten klinischen Studien bei mit Alemtuzumab und bei mit IFN beta-1a behandelten Patientinnen und Patienten berichtet. Eine aktive und latente Tuberkulose wurden bei 0,3 % der mit Alemtuzumab behandelten Patientinnen und Patienten berichtet, meistens in endemischen Regionen.

Vor Beginn der Behandlung müssen alle Patientinnen und Patienten sowohl auf aktive als auch inaktive (latente) Tuberkulose gemäß den lokalen Richtlinien untersucht werden. Bei Patientinnen und Patienten, die mit Alemtuzumab behandelt wurden, wurde das Auftreten einer Listeriose/Listerienmeningitis berichtet, die meist innerhalb eines Monats nach der Alemtuzumab-Infusion auftrat. Um dieses Risiko zu reduzieren, sollten Patientinnen und Patienten, die Alemtuzumab erhalten, die Aufnahme von rohem oder nicht durchgegartem Fleisch, Weichkäse und unpasteurisierten Milchprodukten bis mindestens einen Monat nach der Alemtuzumab-Behandlung vermeiden.

Oberflächliche Pilzinfektionen, insbesondere orale und vaginale Candidosen, traten in kontrollierten klinischen Studien zu MS häufiger bei mit Alemtuzumab behandelten Patientinnen und Patienten (12 %) als bei mit IFN beta-1a behandelten Patientinnen und Patienten (3 %) auf.

Ärztinnen und Ärzte sollten in Erwägung ziehen, den Beginn der Verabreichung von Alemtuzumab bei Patientinnen und Patienten mit aktiver Infektion zu verschieben, bis die Infektion vollständig kontrolliert ist.

Es liegen keine Daten zu einem möglichen Zusammenhang zwischen der Gabe von Alemtuzumab und einer Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV) oder des Hepatitis-C-Virus (HCV) vor, da Patientinnen und Patienten mit Anzeichen aktiver oder chronischer Infektionen von den klinischen Studien ausgeschlossen wurden. Es sollte in Erwägung gezogen werden, Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für eine HBV- und/oder HCV-Infektion vor Beginn der Behandlung mit Alemtuzumab auf das Vorliegen einer solchen Infektion zu untersuchen. Bei der Verschreibung von Alemtuzumab an Patientinnen und Patienten, die als Träger von HBV und/oder HCV identifiziert wurden, ist Vorsicht geboten, da diese Patientinnen und Patienten infolge ihres Status ein erhöhtes Risiko tragen, durch eine potentielle Virusreaktivierung irreversible Leberschäden davonzutragen.

Bösartige Neubildungen

Wie bei anderen immunmodulierenden Therapien ist auch bei Aufnahme einer Alemtuzumab-Therapie bei Patientinnen und Patienten mit anamnestischen oder noch bestehenden bösartigen Neubildungen Vorsicht geboten. Es ist derzeit nicht bekannt, ob Alemtuzumab das Risiko für die Entwicklung von bösartigen Schilddrüsenneubildungen erhöht, da eine Schilddrüsen-Autoimmunität selbst ein Risikofaktor für bösartige Schilddrüsenneubildungen sein kann.

Alemtuzumab ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder sonstiger Bestandteile des Arzneimittels sowie bei HIV-Infektion.

Alemtuzumab sollte während der Schwangerschaft nur verabreicht werden, wenn der potentielle Nutzen die potentiellen Risiken für den Fötus überwiegt, da Alemtuzumab die Plazentaschranke überschreiten kann und dadurch ein potentielles Risiko für den Fötus darstellt.

Stillen sollte während einer Behandlungsphase von Alemtuzumab und 4 Monate lang nach der letzten Infusion einer jeden Behandlungsphase unterbrochen werden. Allerdings kann der Nutzen der durch die Muttermilch übertragenen Immunität die Risiken einer potentiellen Exposition gegenüber Alemtuzumab für den gestillten Säugling überwiegen.

Die Serumspiegel von Alemtuzumab waren innerhalb von 30 Tagen nach jeder Behandlungsphase niedrig oder nicht nachweisbar. Daher sollten Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung und 4 Monate lang nach der letzten Infusion eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Da über ein Drittel der Patientinnen und Patienten autoimmune Schilddrüsenerkrankungen entwickeln, ist zu beachten, dass eine Schilddrüsenerkrankung ein spezielles Risiko für schwangere Frauen darstellt. Ohne eine Behandlung der Hypothyreose während der

Schwangerschaft besteht ein erhöhtes Risiko eines Spontanaborts und fötaler Auswirkungen, wie etwa geistige Retardierung und Zwergwuchs. Bei Müttern mit Basedow-Krankheit können mütterliche Thyreotropin-Rezeptor-Antikörper auf einen in der Entwicklung befindlichen Fötus übertragen werden und eine vorübergehende neonatale Basedow-Krankheit zu Folge haben.

Die Patientinnen und Patienten sollten an jedem der ersten 3 Tage einer jeden Behandlungsphase unmittelbar vor der Verabreichung von Alemtuzumab mit Kortikosteroiden vorbehandelt werden. In klinischen Studien wurden die Patientinnen und Patienten an den ersten 3 Tagen einer jeden Behandlungsphase mit Alemtuzumab mit 1.000 mg Methylprednisolon vorbehandelt.

Prophylaxen:

a) Antiherpetika

Eine Prophylaxe mit oralen Antiherpetika sollte bei allen Patientinnen und Patienten durchgeführt werden. Sie sollte am ersten Tag der jeweiligen Behandlungsphase mit Alemtuzumab beginnen und mindestens 1 Monat über den Abschluss der Behandlungsphase hinaus fortgeführt werden. In klinischen Studien wurde den Patientinnen und Patienten zweimal täglich 200 mg Aciclovir oder ein äquivalentes Arzneimittel verabreicht.

b) Impfstoffe

Es wird empfohlen, dass Patientinnen und Patienten, die Impfungen bzw. Impfserien erhalten sollen, diese mindestens 6 Wochen vor Aufnahme der Behandlung erhalten oder abgeschlossen haben sollen. Die Fähigkeit, nach Behandlung mit Alemtuzumab eine Immunantwort auf einen Impfstoff zu entwickeln, wurde laut Fachinformation bisher nicht untersucht.

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen nach einer Behandlungsphase mit Alemtuzumab wurde nicht formal in kontrollierten klinischen Studien zu MS untersucht. Virale Lebendimpfstoffe sollten nicht an MS-Patientinnen und Patienten verabreicht werden, die kürzlich eine Behandlungsphase mit Alemtuzumab erhalten haben.

Varizella-Zoster-Virus-Antikörper-Test/-Impfung

Wie bei allen immunmodulierenden Arzneimitteln sollten Patientinnen und Patienten, die keine Windpocken in der Anamnese aufweisen oder nicht gegen das Varizella-Zoster-Virus (VZV) geimpft sind, vor Beginn einer Behandlungsphase mit Alemtuzumab auf Antikörper gegen VZV getestet werden. Eine VZV-Impfung von antikörpernegativen Patientinnen und Patienten sollte vor Beginn der Behandlung mit Alemtuzumab in Erwägung gezogen werden. Um die vollständige Wirkung der VZV-Impfung zu ermöglichen, sollte die Behandlung mit Alemtuzumab auf 6 Wochen nach der Impfung verschoben werden.

Laboruntersuchungen

Laboruntersuchungen sollten in regelmäßigen Abständen über 48 Monate nach der letzten Behandlung mit Alemtuzumab durchgeführt werden, um die Patientinnen und Patienten hinsichtlich früher Anzeichen einer Autoimmunerkrankung zu überwachen:

- Großes Blutbild mit Differentialblutbild (vor Beginn der Behandlung und danach in monatlichen Abständen)
- Kreatinin-Spiegel im Serum (vor Beginn der Behandlung und danach in monatlichen Abständen)
- Urinanalyse mit Mikroskopie (vor Beginn der Behandlung und danach in monatlichen Abständen)
- ein Schilddrüsenfunktionstest, wie etwa eine Bestimmung des Thyreotropin-Spiegels (vor Beginn der Behandlung und danach alle 3 Monate)

Nach diesem Zeitraum sind bei jedem klinischen Befund, der Nephropathien oder Schilddrüsenerkrankungen nahelegt, weitere Untersuchungen erforderlich.

Ergänzender Hinweis: Die Abpackungen von Alemtuzumab in den Arzneimitteln MabCampath® und Lemtrada® sind unterschiedlich. MabCampath® enthält 30 mg/1 ml in einer Ampulle und wird in 100 ml Infusionslösung aufbereitet mit einer Infusionsdauer von 2 Stunden und Lemtrada® enthält 12 mg/1,2 ml in einer Ampulle und wird in 100 ml Infusionslösung aufbereitet. Die Infusionsdauer beträgt mindestens 4 Stunden mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 2 Stunden.

Aus Sicherheitsgründen ist nur ein indikationsgerechter Einsatz der Arzneimittel zu vertreten.

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. September 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Dr. Josephine Tautz
Ministerialrätin
Leiterin des Referates 213
"Gemeinsamer Bundesausschuss,
Strukturierte Behandlungsprogramme
(DMP), Allgemeine medizinische Fragen in
der GKV"

HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin
TEL +49 (0)30 18 441-4514
FAX +49 (0)30 18 441-3788
E-MAIL 213@bmg.bund.de
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

vorab per Fax: 030/ 275838-105

Berlin, 18. November 2016
AZ 213 – 21432-01

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 15. September 2016
hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IV – Therapiehinweis Alemtuzumab

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o.a. Beschluss vom 15. September 2016 über eine
Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

U-Bahn U 6: Oranienburger Tor
S-Bahn S1, S2, S3, S7: Friedrichstraße
Straßenbahn M 1

6.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Dienstag, 20. Dezember 2016
BAnz AT 20.12.2016 B4
Seite 1 von 9

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IV – Therapiehinweis Alemtuzumab**

Vom 15. September 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. September 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Oktober 2016 (BAnz AT 12.12.2016 B2), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage IV wird entsprechend der alphabetischen Reihenfolge folgender Therapiehinweis eingefügt:

Alemtuzumab

(z. B. Lemtrada®)

Indikation

Am 12. September 2013 wurde Alemtuzumab mit dem Handelsnamen Lemtrada® zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.

Die Anwendung von Alemtuzumab wird nicht empfohlen bei Patientinnen und Patienten, die keine aktive Erkrankung aufweisen oder unter der aktuellen Therapie stabil sind.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Die Einleitung und die Überwachung der Behandlung mit Alemtuzumab sollten durch in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose (MS) erfahrene Neurologinnen und Neurologen oder Nervenärztinnen und Nervenärzte erfolgen. Es sollten zudem Fachpersonal und Geräte zur Verfügung stehen, die geeignet sind, die häufigsten Nebenwirkungen, insbesondere Autoimmunerkrankungen und Infektionen, rechtzeitig zu erkennen und zu beherrschen.

Medikamente und Ausrüstung zur Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen und/oder anaphylaktischen Reaktionen sollten verfügbar sein.

Wegen der notwendigen Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten (bis 48 Monate nach der letzten Infusion), ist bei Einleitung der Therapie mit Alemtuzumab die ärztliche Nachbeobachtung durch die die Therapie beginnenden Ärztinnen und Ärzte gegebenenfalls in Abstimmung mit den die weitere Nachbehandlung durchführenden Neurologinnen und Neurologen oder Nervenärztinnen und Nervenärzte sicherzustellen. Die erstmalige Verordnung setzt eine Prognose der aktuell betreuenden und der die weitere Nachbehandlung durchführenden Neurologinnen und Neurologen oder Nervenärztinnen und Nervenärzte voraus, dass die Versicherten hierzu in der Lage und bereit sind.

Vor der Behandlung müssen die Patientinnen und Patienten über

- die Risiken und den Nutzen der Behandlung sowie
- die Notwendigkeit einer 48-monatigen Nachbeobachtung nach der letzten Alemtuzumab-Infusion aufgeklärt werden.

Mit Alemtuzumab behandelten Patientinnen und Patienten müssen

- die Packungsbeilage,
- die Patientenkarte und
- der Leitfaden für Patientinnen und Patienten ausgehändigt werden.

Die intravenösen Infusionen sollen über einen Zeitraum von etwa vier Stunden verabreicht werden und eine Überwachung hinsichtlich infusionsassoziierter Reaktionen wird während und für weitere zwei Stunden nach Beendigung der Alemtuzumab-Infusion empfohlen.

Direkte, aktiv kontrollierte Vergleichsstudien liegen für Alemtuzumab ausschließlich gegenüber Interferon (IFN) beta-1a vor. In den vergleichenden Phase-III-Studien zeigte sich gegenüber IFN beta-1a eine signifikante Verringerung der



Schubrate. Ein Vorteil von Alemtuzumab bezüglich der Verminderung der Progression der Behinderung wurde bei vorbehandelten Patientinnen und 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.

Im Vergleich zur Therapie mit IFN zeigten sich vermehrt ihrer Art nach schwere, auch zeitverzögert nach der Behandlung auftretende, Nebenwirkungen, woraus sich die Notwendigkeit einer 48-monatigen Nachbeobachtung ergibt.

In der Gesamtbewertung ist die Verringerung der Schubrate abzuwägen gegen die häufigen und teilweise schweren Nebenwirkungen. Wegen dieser schweren, potenziell auch tödlich verlaufenden Nebenwirkungen insbesondere autoimmuner Art, die teilweise auch mit deutlicher zeitlicher Verzögerung nach der Gabe auftreten, ist bei der Abwägung der Therapieoptionen auch der individuelle Verlauf der Erkrankung der Patientinnen und Patienten und eine bereits bestehende Behinderung einzubeziehen. Bei nicht schweren Verläufen ist Alemtuzumab in der Regel nicht die Therapie der Wahl.

Direkte Vergleichsstudien gegenüber anderen zugelassenen Therapiealternativen wie Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat oder Teriflunomid sowie Fingolimod oder Natalizumab liegen nicht vor. Vorteile zu positiven Behandlungseffekten von Alemtuzumab gegenüber diesen Therapiealternativen sind damit nicht belegt.

Dabei ist der Einsatz von Alemtuzumab aufgrund der mit der Anwendung verbundenen Nebenwirkungen – und der Notwendigkeit einer langen Nachbeobachtungszeit – gegenüber den weiteren zur Behandlung der RRMS zugelassenen Arzneimitteln kritisch abzuwägen. Darüber hinaus sind im Vergleich zu anderen zur Behandlung der RRMS zugelassenen Wirkstoffen bei Anwendung von Alemtuzumab mehr prophylaktische Maßnahmen (Arzneimittel, Impfungen) sowie die Therapie begleitende Laboruntersuchungen erforderlich.

Bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit schweren Verläufen der RRMS mit Alemtuzumab sind Risiken für das Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen entsprechend zu gewichten und im Vergleich zu Fingolimod und Natalizumab insbesondere auch in der mehrjährig zu gewährleistenden Nachbeobachtungszeit zu beachten. Daher sollte die Entscheidung für Alemtuzumab bei diesen Patientinnen und Patienten individuell sorgfältig abgewogen werden.

Die Anwendung von Alemtuzumab ist gemäß Zulassung auf zwei Behandlungsphasen in zwei Jahren begrenzt. Unklar bleibt dabei, wie Patientinnen und Patienten bei weiterhin aktiver Erkrankung weiterbehandelt werden können.

Der Einsatz von Alemtuzumab entspricht damit einer wirtschaftlichen Verordnungsweise bei Patientinnen und Patienten mit schweren Verläufen, d. h. insbesondere solchen

- die trotz des Einsatzes der zur Behandlung der RRMS zugelassenen Wirkstoffe IFN, Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat oder Teriflunomid mindestens zwei Schübe innerhalb von zwei 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.

Kosten

Tabelle 1: Kosten der zur Behandlung der RRMS zugelassenen Arzneimittel

Wirkstoff	Arzneimittel	Dosierung	1-Jahrestherapiekosten	2-Jahrestherapiekosten
Alemtuzumab	Lemtrada®	1. Jahr: 5 x 12 mg/Jahr 2. Jahr: 3 x 12 mg/Jahr	1. Jahr: 53 268 € 2. Jahr: 31 961 €	85 228 € ¹

Arzneimittel zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit RRMS

IFN beta-1a	Rebif®	3 x 44 µg/Woche	25 102 €	50 204 €
		3 x 22 µg/Woche	20 444 €	40 888 €
	Avonex®	1 x 30 µg/Woche	22 155 €	44 309 €
	Plegridy®	125 µg alle 2 Wochen	22 986 €	45 973 €
IFN beta-1b	Extavia®	250 µg jeden 2. Tag	16 790 €	33 581 €
	Betaferon®	250 µg jeden 2. Tag	19 431 €	38 861 €
Azathioprin		2 – 3 mg/kg Körpergewicht/Tag	388 – 573 €	776 – 1 145 €
Dimethylfumarat	Tecfidera®	2 x 240 mg/Tag	15 938 €	31 876 €
Glatirameracetat	Copaxone®	1 x 20 mg/Tag	18 550 €	37 099 €
		3 x 40 mg/Woche	15 825 €	31 651 €
Teriflunomid	Aubagio®	1 x 14 mg/Tag	14 406 €	28 812 €

¹ Zum aktuellen Zeitpunkt ist unklar, welche Kosten für eine Therapie der RRMS nach zweijähriger Behandlung mit Alemtuzumab entstehen.



Wirkstoff	Arzneimittel	Dosierung	1-Jahrestherapiekosten	2-Jahrestherapiekosten
Arzneimittel zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit RRMS mit (hoch-)aktiver Erkrankung ²				
Fingolimod	Gilenya®	1 x 0,5 mg/Tag	22 583 €	45 165 €
Natalizumab	Tysabri®	300 mg alle 4 Wochen	27 993 €	55 985 €

Dosierungen in den Auftitrationsphasen, die von denen der Erhaltungstherapie abweichen, wurden nicht berücksichtigt. Dosisberechnungen erfolgten mit einer Körperoberfläche von 1,89 m² und einem Gewicht von 76,3 kg (Mikrozensus 2013).

Kostenberechnung auf Basis der größten verfügbaren Packung bzw. Festbetrag; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden nicht berücksichtigt.

Stand Lauer Taxe: 1. September 2016

Wirkungen

Alemtuzumab ist ein rekombinanter, humanisierter monoklonaler Antikörper, der sich gegen das 21- bis 28-kD-Glykoprotein CD52 auf der Zelloberfläche richtet. Alemtuzumab bindet an CD52, ein Antigen auf der Zelloberfläche, das in hohen Konzentrationen auf T-Lymphozyten (CD3+) und B-Lymphozyten (CD19+) und in niedrigen Konzentrationen auf natürlichen Killerzellen, Monozyten und Makrophagen vorkommt. Alemtuzumab wirkt durch antikörperabhängige, zellvermittelte Zytolyse und komplementvermittelte Lyse nach Zelloberflächenbindung an T- und B-Lymphozyten.

Der Mechanismus, durch den Alemtuzumab seine therapeutischen Wirkungen bei MS entfaltet, ist noch nicht vollständig aufgeklärt.

Wirksamkeit

Der öffentliche Bewertungsbericht der europäischen Zulassungsbehörde (EPAR) nennt zwei Hauptstudien. Es wurde eine Studie bei nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten (Studie 323 – Cohen) und eine weitere bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten (Studie 324 – Coles) durchgeführt. Der EDSS-Wert (Expanded Disability Status Scale) lag bei nicht vorbehandelten zwischen 0,0 und 3,0 und bei den vorbehandelten Patientinnen und Patienten zwischen 0,0 und 5,0. In beiden Studien wurde mit IFN beta-1a (Rebif®) 44 µg dreimal pro Woche verglichen. Alemtuzumab wurde in der zugelassenen Dosis von 12 mg und in einem weiteren Arm mit der nicht zugelassenen Dosis von 24 mg verabreicht. Die Randomisierung erfolgte für die zugelassene Dosis jeweils 2:1. Die co-primären Endpunkte waren in beiden Untersuchungen

- Schubrate und
- SAD (Sustained Accumulation of Disability, definiert als mindestens sechs Monate anhaltende Zunahme um mindestens 1 EDSS-Punkt bzw. um 1,5 Punkte, wenn der Ausgangswert 0 Punkte war).

Die Studien erreichten den primären Endpunkt nach einer Beobachtung von zwei Jahren, wenn wenigstens eine der folgenden Bedingungen erreicht wird: Das Maximum der 2 p-Werte ist $\leq 0,05$ (nicht erfüllt); das Minimum eines der 2 p-Werte ist $\leq 0,025$. Die Patientinnen und Patienten und behandelnden Ärztinnen und Ärzte waren nicht verblindet. Die Endpunkte wurden verblindet erhoben.

Tabelle 2: Die Ergebnisse klinischer Endpunkte

Klinische Endpunkte	Nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten (CAMMS 323)		Vorbehandelte Patientinnen und Patienten (CAMMS 324)	
	Alemtuzumab 12 mg n = 376	IFN beta-1a n = 187	Alemtuzumab 12 mg n = 426	IFN beta-1a n = 202
Jährliche Schubrate (ARR) (95 %-KI)	0,18 (0,13; 0,23)	0,39 (0,29; 0,53)	0,26 (0,21; 0,33)	0,52 (0,41; 0,66)
Inzidenzdichteratio (95 %-KI); Risikosenkung	0,45 (0,32; 0,63); 54,9 (p < 0,0001)		0,51 (0,39; 0,65); 49,4 (p < 0,0001)	
Akkumulation von Behinderung (SAD über 6 Monate bestätigt) (95 %-KI)	8,0 % (5,7; 11,2)	11,1 % (7,3; 16,7)	12,7 % (9,9; 16,3)	21,1 % (15,9; 27,7)
Risikoverhältnis (Hazard Ratio)	0,70 (0,40; 1,23) (p = 0,22)		0,58 (0,38; 0,87) (p = 0,0084)	
Schubfreie Patientinnen und Patienten nach 2 Jahren (95 %-KI)	77,6 % (72,9; 81,6) (p < 0,0001)	58,7 % (51,1; 65,5)	65,4 % (60,6; 69,7) (p < 0,0001)	46,7 % (39,5; 53,5)

² Aufgrund seines Anwendungsgebietes kommt Mitoxantron nur für eine kleine Subpopulation der Patientinnen und Patienten mit RRMS in Frage, welche jedoch im Rahmen des Therapiehinweises zu vernachlässigen ist. Mitoxantron wurde deshalb bei Erstellung des Therapiehinweises nicht berücksichtigt.



Klinische Endpunkte	Nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten (CAMMS 323)		Vorbehandelte Patientinnen und Patienten (CAMMS 324)	
	Alemtuzumab 12 mg n = 376	IFN beta-1a n = 187	Alemtuzumab 12 mg n = 426	IFN beta-1a n = 202
Veränderung des EDSS ab Baseline nach 2 Jahren Schätzung (95 %-KI)	-0,14 (-0,25; -0,02) (p = 0,42)	-0,14 (-0,29; -0,01)	-0,17 (-0,29; -0,05) (p < 0,0001)	0,24 (0,07; 0,41)

(Werte modifiziert nach Tabelle 3 der Fachinformation)

Die Schubrate war in beiden Studien signifikant niedriger unter Alemtuzumab im Vergleich zu IFN beta-1a. Die Behinderungsprogression ausgedrückt in SAD war unter Alemtuzumab nicht signifikant unterschiedlich bei den therapienativen Patientinnen und Patienten und signifikant geringer in der Studie mit vorbehandelten Patientinnen und Patienten. Die Veränderung der EDSS ab Baseline zeigte nach zwei Jahren nur bei den vorbehandelten Patientinnen und Patienten als sekundären Endpunkt eine signifikante Veränderung.

Tabelle 3: Abbrüche der randomisierten Patientinnen und Patienten

	Nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten (CAMMS 323)		Vorbehandelte Patientinnen und Patienten (CAMMS 324)	
	SC IFN beta-1a (N = 195)	Alem 12 mg/day (N = 386)	SC IFN beta-1a (N = 231)	Alem 12 mg/day (N = 436)
Randomisierte Patientinnen und Patienten	195	386	231	436
Abbruch vor Therapie, n (%)	8 (4,1)	10 (2,6)	29 (12,6)	10 (2,3)
Entscheidung der Prüferin/des Prüfers	0	0	0	2 (0,5)
Rücknahme durch Patientin/Patient	7 (3,6)	8 (2,1)	27 (11,7)	7 (1,6)
Anderes	1 (0,5)	2 (0,6)	2 (0,8)	1 (0,2)
Behandelte Patientinnen und Patienten, n (%)	187 (95,9)	376 (97,4)	202 (87,4)	435 ³
Vollständige Therapie, n (%)	164 (87,7)	360 (95,7)	158 (78,2)	404 (92,9)
Abbruch der Therapie, n (%)	23 (12,3)	16 (4,3)	44 (21,8)	31 (7,1)
Studie beendet, n (%)	173 (88,7)	367 (95,1)	175 (75,8)	416 (95,4)
Abbruch der Studie, n (%)	22 (11,3)	19 (4,9)	56 (24,2)	20 (4,6)
Adverse Event (AE)	5 (2,6)	1 (0,3)	6 (2,6)	2 (0,5)
Mangelnde Wirksamkeit	2 (1,0)	0	6 (2,6)	0
Entscheidung der Prüferin/des Prüfers	1 (0,5)	2 (0,5)	3 (1,3)	4 (0,9)
Rücknahme durch Patientin/Patient/Verweigerung weiterer Therapie	12 (6,2)	12 (3,1)	36 (15,6)	11 (2,5)
Tod	0	1 (0,3)	0	1 (0,2)
Protokollverletzung	0	0	1 (0,4)	0
Lost to follow up	0	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,2)
Schwangerschaft	1 (0,5)	0	1 (0,4)	0
Anderes	1 (0,5)	2 (0,5)	2 (0,9)	1 (0,2)

(Tabelle modifiziert nach Medical Review der FDA Seite 88 Tabelle 38 „Sponsor ISE Table 3-3. Subject disposition. Randomized subjects.“)

³ Beinhaltet 426 Patientinnen und Patienten die der Behandlung mit Alemtuzumab 12 mg/d zugeteilt wurden sowie neun Patienten, die zunächst der Behandlung mit Alemtuzumab 24 mg/d zugeteilt wurden jedoch 12 mg/d erhalten haben.



Mangel der Studien ist, dass zwar die Endpunkterhebung verblindet erfolgte, jedoch die teilnehmenden Patientinnen und Patienten und die Prüferinnen und -ärzte unverblindet waren.

Die vollständigen Studienprotokolle der Hauptstudien sind nicht öffentlich zugänglich.

Im Bericht der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA findet sich, dass die Ausgangswerte (Baseline) wie der EDSS-Status nach der Randomisierung und vor Verabreichung der ersten Dosis der Prüfmedikation erhoben wurden. Das Protokoll erlaubte maximal 14 Tage von der Randomisierung bis zum Beginn der Therapie mit der Prüfmedikation, es sei denn während dieser Phase trat ein Schub auf. Dann gab es zwei Optionen für den Therapiebeginn:

1. 30 Tage nach dem Schub oder
2. wenn die Prüferin bzw. der Prüfer den Krankheitszustand als stabil einschätzt.

Trat eine Infektion auf, wurden die Behandlung und die Baseline-Testung bis zum Abklingen des Infekts verschoben (FDA Clinical Review, 2013).

Um den Effekt der Erhebung der Ausgangswerte nach Randomisierung auf die Ergebnisse zur Verminderung der Progression der Behinderung zu untersuchen, hat die FDA post hoc eine modifizierte Auswertung vorgenommen. Anders als bei der geplanten Auswertung der Studien werden die Werte zum Zeitpunkt des Screenings verwendet. Dadurch reduziert sich die Anzahl von SAD-Ereignissen in der IFN-Gruppe in Studie 323 (therapienaive Patientinnen und Patienten) um 15 % und in Studie 324 um 12,5 %. Im Gegensatz dazu erhöhen sich die SAD-Ereignisse in der Gruppe der mit Alemtuzumab 12 mg behandelten Patientinnen und Patienten um 13,3 % bei therapienaiven Patientinnen und Patienten (Studie 323) und um 11,1 % bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten. In der Studie bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten (Studie 324) ist das Ergebnis der modifizierten Auswertung ebenso wie bei therapienaiven Patientinnen und Patienten nicht signifikant (FDA Statistical Review, 2013).

Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse zur Progression der Behinderung bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit Unsicherheit behaftet; zum einen aufgrund der Erhebung der Ausgangswerte nach Randomisierung – und vor dem Hintergrund des offenen Studiendesigns und damit möglicherweise in Kenntnis der Gruppenzuteilung – und zum anderen aufgrund der durch die modifizierte Auswertung aufgezeigten Unterschiede der ermittelten Anzahl der SAD-Ereignisse in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Erhebung der Ausgangswerte.

Tabelle 4: Zusammenfassung der SAD-Ereignisse mit modifizierten Kriterien unter Verwendung des EDSS-Wertes zum Zeitpunkt des Screenings

Veränderung der Anzahl der SAD	IFN beta-1a	Alemtuzumab 12 mg
Studie 323 (nichtvorbehandelt)		
N	187	376
N (%) SAD – modifiziert	17 (9,09 %)	34 (9,04 %)
N (%) SAD – Original	20 (10,70 %)	30 (7,98 %)
Differenz	-3 (15,00 %)	4 (13,33 %)
Studie 324 (vorbehandelt)		
N	202	426
N (%) SAD – modifiziert	35 (17,33 %)	60 (14,09 %)
p-Wert Vergleich zu IFN beta-1a		0,201
N (%) SAD – Original	40 (19,80 %)	54 (12,68 %)
p-Wert Vergleich zu IFN beta-1a		0,0084
Differenz	-5 (12,5 %)	6 (11,11 %)

(Tabelle modifiziert aus dem Statistischen Review der FDA, Seite 31 Table 15 Summary of SAD Events under Modified Criteria Using Screening EDSS as Baseline, ohne die Spalte für Alemtuzumab 24 mg.)

Alemtuzumab wurde in direkten Vergleichsstudien ausschließlich gegenüber IFN beta-1a untersucht.

Vergleichsstudien gegenüber anderen Substanzen wie Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat oder Teriflunomid sowie Fingolimod oder Natalizumab liegen nicht vor. Ein Vorteil hinsichtlich positiver Behandlungseffekte ist damit für Alemtuzumab gegenüber diesen Therapiealternativen nicht belegt.

Risiken – gegebenenfalls Vorsichtsmaßnahmen

Die in den Phase III-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.

Infektionen, Nausea, Kopfschmerzen, Rash, Urtikaria, Fieber, Fatigue, Schilddrüsenaffektionen waren in beiden Studien häufiger unter Alemtuzumab, wobei auch schwerwiegende Nebenwirkungen in den Kategorien Infektionen, Schilddrüsenaffektionen sowie Störungen des Blut- und lymphatischen Systems häufiger waren. Grippeähnliche Symptome, Reaktionen an der Injektionsstelle, Lebertoxizität – auch schwerwiegende – und Insomnia traten unter IFN häufiger auf. Auf Grundlage der Publikationen ist ein belastbarer statistischer Vergleich der Nebenwirkungen methodisch nicht möglich, sodass Aussagen zu quantitativen Unterschieden hieraus nicht abgeleitet werden können.



Zu den unter Alemtuzumab aufgetretenen schwerwiegenden Nebenwirkungen 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 Patientinnen und Patienten erforderlich machen. Insbesondere aufgrund dieser Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtschau der in den Studien aufgetretenen Nebenwirkungen ein qualitativer Nachteil von Alemtuzumab.

Vergleichsstudien gegenüber anderen Substanzen wie Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat oder Teriflunomid sowie Fingolimod oder Natalizumab liegen nicht vor. Daher kann das Nebenwirkungsprofil von Alemtuzumab nur qualitativ aufgrund der Angaben in der Fachinformation bewertet werden. Dabei zeichnet sich Alemtuzumab gegenüber Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat und Teriflunomid durch ausgeprägtere, schwerere, mitunter lebensbedrohliche und zeitverzögert auftretende Nebenwirkungen aus.

Gemäß Fachinformation sind die häufigsten Nebenwirkungen unter Alemtuzumab, die bei $\geq 20\%$ der Patientinnen und Patienten auftreten, Ausschlag, Kopfschmerz, Fieber und Atemwegsinfektionen.

Zu den weiteren Nebenwirkungen gehören unter anderem

I. Autoimmunität:

- a) Schilddrüsenerkrankungen,
- b) Idiopathische thrombozytopenische Purpura,
- c) Nephropathien,
- d) Zytopenien,

II. Infusionsassoziierte Reaktionen und

III. Infektionen.

Zu Nummer Ia Schilddrüsenerkrankungen

Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen wurden bei schätzungsweise 36 % der im Rahmen klinischer MS-Studien mit Alemtuzumab 12 mg behandelten Patientinnen und Patienten in den 48 Monaten nach der ersten Exposition mit Alemtuzumab beobachtet. Bei Patientinnen und Patienten mit anamnestischen Schilddrüsenerkrankungen war die Inzidenz von Schilddrüsenereignissen, sowohl in der mit Alemtuzumab behandelten Gruppe, als auch in der mit IFN beta-1a behandelten Gruppe, höher. Patientinnen und Patienten mit bestehender Schilddrüsenerkrankung sollte Alemtuzumab nur verabreicht werden, wenn der mögliche Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.

Zu den beobachteten autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen zählten Hyper- bzw. Hypothyreosen.

Vor Beginn der Behandlung und danach alle drei Monate bis 48 Monate nach der letzten Infusion sollten Schilddrüsenfunktionstests, z. B. eine Bestimmung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH), durchgeführt werden. Nach dieser Zeit sollten entsprechende Tests auf der Grundlage klinischer Befunde, die eine Schilddrüsenfunktionsstörung nahelegen, durchgeführt werden.

Zu Nummer Ib Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)

Schwerwiegende Ereignisse von ITP wurden bei etwa 1 % der behandelten Patientinnen und Patienten in kontrollierten klinischen Studien zu MS beobachtet.

Ein Patient mit MS entwickelte vor der Einführung der Auflage monatlicher Blutuntersuchungen eine ITP, die unerkannt blieb. Der Patient starb an einer Hirnblutung.

ITP trat im Allgemeinen 14 bis 36 Monate nach der ersten Exposition auf.

In der Fachinformation wird empfohlen Patientinnen und Patienten daran zu erinnern, auf mögliche Symptome zu achten und ärztliche Hilfe aufzusuchen, wenn Fragen bestehen.

Vor Beginn der Behandlung und danach monatlich bis 48 Monate nach der letzten Infusion sollte ein großes Blutbild mit Differentialblutbild erstellt werden. Danach sollten Untersuchungen durchgeführt werden, wenn die klinischen Befunde auf eine ITP hindeuten. Wenn ein Verdacht auf eine ITP besteht, sollte unverzüglich ein großes Blutbild erstellt werden.

Zu Nummer Ic Nephropathien

Nephropathien, einschließlich Goodpasture-Syndrom (anti-GBM-Glomerulonephritis), wurden bei 0,3 % der Patientinnen und Patienten in klinischen Studien zu MS beobachtet und traten im Allgemeinen innerhalb von 39 Monaten nach der letzten Verabreichung von Alemtuzumab auf. In klinischen Studien traten zwei Fälle von Goodpasture-Syndrom auf. Beide Fälle waren schwerwiegend, wurden durch die klinische und Laborüberwachung früh erkannt und hatten nach Behandlung einen positiven Ausgang.

Die klinischen Merkmale einer Nephropathie können eine Erhöhung des Kreatinins im Blut, Hämaturie und/oder Proteinurie umfassen. Obwohl dies in klinischen Studien nicht beobachtet wurde, kann eine alveolare Blutung, die sich als Hämoptyse äußert, im Rahmen des Goodpasture-Syndroms auftreten. Da Hämoptysen auch Symptom einer ITP sein können, ist eine entsprechende Differentialdiagnostik erforderlich. Die Fachinformation empfiehlt Patientinnen und Patienten daran zu erinnern, auf mögliche Symptome zu achten und ärztliche Hilfe aufzusuchen, wenn Fragen bestehen. Das Goodpasture-Syndrom kann zu Nierenversagen führen, welches bei zu spät einsetzender Behandlung zu Dialysepflicht führt und/oder eine Transplantation erfordert und nicht behandelt lebensbedrohlich verlaufen kann.

Vor Beginn der Behandlung und danach monatlich bis 48 Monate nach der letzten Infusion sollten die Serum-Kreatinin-Spiegel überwacht werden. Urinuntersuchungen einschließlich Mikroskopie sollten vor Beginn der Behandlung und



danach monatlich bis 48 Monate nach der letzten Infusion durchgeführt werden. Bei Beobachtung klinisch signifikanter Veränderungen ausgehend von den Ausgangswerten beim Serum-Kreatinin, bei ungeklärter Hämaturie und/oder Proteinurie sollten unverzüglich weitere Untersuchungen im Hinblick auf mögliche Nephropathien veranlasst werden, einschließlich einer sofortigen Überweisung an eine Fachärztin bzw. einen Facharzt.

Die frühzeitige Erkennung und Behandlung von Nephropathien können das Risiko nicht erfolgreicher Behandlungsergebnisse senken. Nach diesem Zeitraum sollten Untersuchungen auf der Grundlage von klinischen Befunden, die eine Nephropathie nahelegen, durchgeführt werden.

Das potenzielle Risiko, das mit einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Alemtuzumab nach Auftreten von Nephropathien assoziiert ist, ist unbekannt.

Zu Nummer I d Zytopenien

Verdachtsfälle autoimmuner Zytopenien, wie etwa Neutropenien, hämolytische Anämien und Panzytopenien, wurden in klinischen MS-Studien selten berichtet.

Wenn das Vorliegen einer Zytopenie bestätigt wird, sollten umgehend entsprechende medizinische Maßnahmen eingeleitet werden, einschließlich der Überweisung an eine Fachärztin bzw. einen Facharzt.

Zu Nummer II Infusionsassoziierte Reaktionen (IAR)

Schwerwiegende Reaktionen traten bei 3 % der Patientinnen und Patienten auf. Hierzu zählten Fälle von Fieber, Urtikaria, Vorhofflimmern, Übelkeit, Beklemmungsgefühl in der Brust und Hypotonie. Die klinischen Merkmale von anaphylaktischen Reaktionen können den klinischen Merkmalen von infusionsassoziierten Reaktionen ähneln, sind aber in der Regel schwerwiegender und potenziell lebensbedrohlich.

Im Gegensatz zu infusionsassoziierten Reaktionen wurde über anaphylaktische Reaktionen selten berichtet.

Es wird empfohlen, die Patientinnen und Patienten vorzubehandeln, um infusionsassoziierte Reaktionen zu lindern. IAR können jedoch bei Patientinnen und Patienten trotz Vorbehandlung auftreten.

Eine Überwachung hinsichtlich infusionsassoziiert Reaktionen wird während und für weitere zwei Stunden nach Beendigung der Alemtuzumab-Infusion empfohlen. Falls eine IAR auftritt, muss nach Bedarf eine entsprechende symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Wenn die Infusion nicht gut vertragen wird, kann die Infusionsdauer verlängert werden. Wenn eine schwerwiegende Infusionsreaktion auftritt, sollte der unverzügliche Abbruch der intravenösen Infusion erwogen werden.

Ärztinnen und Ärzte sollten die kardiologische Anamnese der Patientinnen und Patienten kennen, da auch kardiale Symptome wie Tachykardie zu den infusionsassoziierten Reaktionen gehören.

Medikamente und Ausrüstung zur Behandlung anaphylaktischer und/oder schwerwiegender Reaktionen sollten verfügbar sein.

Zu Nummer III Infektionen

Infektionen traten in kontrollierten klinischen Studien zur MS, die bis zu zwei Jahre lang andauerten, bei 71 % der mit Alemtuzumab behandelten Patientinnen und Patienten im Vergleich zu 53 % der mit subkutan verabreichtem IFN beta-1a (44 µg, 3-mal wöchentlich) behandelten Patientinnen und Patienten auf und waren überwiegend von leichtem bis mittlerem Schweregrad. Infektionen, die häufiger bei mit Alemtuzumab behandelten Patientinnen und Patienten als bei mit IFN beta-1a behandelten Patientinnen und Patienten auftraten, waren Nasopharyngitis, Harnwegsinfektionen, Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis, oraler Herpes, Grippe und Bronchitis. Schwerwiegende Infektionen traten in kontrollierten klinischen Studien zu MS bei 2,7 % der mit Alemtuzumab behandelten Patientinnen und Patienten im Vergleich zu 1 % der mit IFN beta-1a behandelten Patientinnen und Patienten auf.

Schwerwiegende Infektionen mit dem Varizella-Zoster-Virus, einschließlich primärer Varizella-Infektion (Windpocken) und Reaktivierung des Varizella-Zoster-Virus (Herpes Zoster), traten in klinischen Studien häufiger bei mit Alemtuzumab behandelten Patientinnen und Patienten (0,3 %) als bei mit IFN beta-1a behandelten Patientinnen und Patienten (0 %) auf.

Zervikale Infektionen mit dem humanen Papillomavirus (HPV), einschließlich Zervixdysplasie, wurden bei mit Alemtuzumab behandelten Patientinnen ebenfalls berichtet (2 %). Es wird empfohlen, bei weiblichen Patientinnen jährlich ein HPV-Screening durchzuführen.

Das Auftreten einer Tuberkulose wurde in kontrollierten klinischen Studien bei mit Alemtuzumab und bei mit IFN beta-1a behandelten Patientinnen und Patienten berichtet. Eine aktive und latente Tuberkulose wurden bei 0,3 % der mit Alemtuzumab behandelten Patientinnen und Patienten berichtet, meistens in endemischen Regionen.

Vor Beginn der Behandlung müssen alle Patientinnen und Patienten sowohl auf aktive als auch inaktive (latente) Tuberkulose gemäß den lokalen Richtlinien untersucht werden.

Bei Patientinnen und Patienten, die mit Alemtuzumab behandelt wurden, wurde das Auftreten einer Listeriose/Listerienmeningitis berichtet, die meist innerhalb eines Monats nach der Alemtuzumab-Infusion auftrat. Um dieses Risiko zu reduzieren, sollten Patientinnen und Patienten, die Alemtuzumab erhalten, die Aufnahme von rohem oder nicht durchgegartem Fleisch, Weichkäse und unpasteurisierten Milchprodukten bis mindestens einen Monat nach der Alemtuzumab-Behandlung vermeiden.



Oberflächliche Pilzinfektionen, insbesondere orale und vaginale Candidosen, traten in kontrollierten klinischen Studien zu MS häufiger bei mit Alemtuzumab behandelten Patientinnen und Patienten (12 %) als bei mit IFN beta-1a behandelten Patientinnen und Patienten (3 %) auf.

Ärztinnen und Ärzte sollten in Erwägung ziehen, den Beginn der Verabreichung von Alemtuzumab bei Patientinnen und Patienten mit aktiver Infektion zu verschieben, bis die Infektion vollständig kontrolliert ist.

Es liegen keine Daten zu einem möglichen Zusammenhang zwischen der Gabe von Alemtuzumab und einer Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV) oder des Hepatitis-C-Virus (HCV) vor, da Patientinnen und Patienten mit Anzeichen aktiver oder chronischer Infektionen von den klinischen Studien ausgeschlossen wurden. Es sollte in Erwägung gezogen werden, Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für eine HBV- und/oder HCV-Infektion vor Beginn der Behandlung mit Alemtuzumab auf das Vorliegen einer solchen Infektion zu untersuchen. Bei der Verschreibung von Alemtuzumab an Patientinnen und Patienten, die als Träger von HBV und/oder HCV identifiziert wurden, ist Vorsicht geboten, da diese Patientinnen und Patienten infolge ihres Status ein erhöhtes Risiko tragen, durch eine potenzielle Virusreaktivierung irreversible Leberschäden davonzutragen.

Bösartige Neubildungen

Wie bei anderen immunmodulierenden Therapien ist auch bei Aufnahme einer Alemtuzumab-Therapie bei Patientinnen und Patienten mit anamnestischen oder noch bestehenden bösartigen Neubildungen Vorsicht geboten. Es ist derzeit nicht bekannt, ob Alemtuzumab das Risiko für die Entwicklung von bösartigen Schilddrüsenneubildungen erhöht, da eine Schilddrüsen-Autoimmunität selbst ein Risikofaktor für bösartige Schilddrüsenneubildungen sein kann.

Alemtuzumab ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder sonstiger Bestandteile des Arzneimittels sowie bei HIV-Infektion.

Alemtuzumab sollte während der Schwangerschaft nur verabreicht werden, wenn der potenzielle Nutzen die potenziellen Risiken für den Fötus überwiegt, da Alemtuzumab die Plazentaschranke überschreiten kann und dadurch ein potenzielles Risiko für den Fötus darstellt.

Stillen sollte während einer Behandlungsphase von Alemtuzumab und vier Monate lang nach der letzten Infusion einer jeden Behandlungsphase unterbrochen werden. Allerdings kann der Nutzen der durch die Muttermilch übertragenen Immunität die Risiken einer potenziellen Exposition gegenüber Alemtuzumab für den gestillten Säugling überwiegen.

Die Serumspiegel von Alemtuzumab waren innerhalb von 30 Tagen nach jeder Behandlungsphase niedrig oder nicht nachweisbar. Daher sollten Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung und vier Monate lang nach der letzten Infusion eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Da über ein Drittel der Patientinnen und Patienten autoimmune Schilddrüsenerkrankungen entwickeln, ist zu beachten, dass eine Schilddrüsenerkrankung ein spezielles Risiko für schwangere Frauen darstellt. Ohne eine Behandlung der Hypothyreose während der Schwangerschaft besteht ein erhöhtes Risiko eines Spontanaborts und fötaler Auswirkungen, wie etwa geistige Retardierung und Zwergwuchs. Bei Müttern mit Basedow-Krankheit können mütterliche Thyreotropin-Rezeptor-Antikörper auf einen in der Entwicklung befindlichen Fötus übertragen werden und eine vorübergehende neonatale Basedow-Krankheit zu Folge haben.

Die Patientinnen und Patienten sollten an jedem der ersten drei Tage einer jeden Behandlungsphase unmittelbar vor der Verabreichung von Alemtuzumab mit Kortikosteroiden vorbehandelt werden. In klinischen Studien wurden die Patientinnen und Patienten an den ersten drei Tagen einer jeden Behandlungsphase mit Alemtuzumab mit 1 000 mg Methylprednisolon vorbehandelt.

Prophylaxen:

a) Antiherpetika

Eine Prophylaxe mit oralen Antiherpetika sollte bei allen Patientinnen und Patienten durchgeführt werden. Sie sollte am ersten Tag der jeweiligen Behandlungsphase mit Alemtuzumab beginnen und mindestens einen Monat über den Abschluss der Behandlungsphase hinaus fortgeführt werden. In klinischen Studien wurde den Patientinnen und Patienten zweimal täglich 200 mg Aciclovir oder ein äquivalentes Arzneimittel verabreicht.

b) Impfstoffe

Es wird empfohlen, dass Patientinnen und Patienten, die Impfungen bzw. Impfserien erhalten sollen, diese mindestens sechs Wochen vor Aufnahme der Behandlung erhalten oder abgeschlossen haben sollen. Die Fähigkeit, nach Behandlung mit Alemtuzumab eine Immunantwort auf einen Impfstoff zu entwickeln, wurde laut Fachinformation bisher nicht untersucht.

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen nach einer Behandlungsphase mit Alemtuzumab wurde nicht formal in kontrollierten klinischen Studien zu MS untersucht. Virale Lebendimpfstoffe sollten nicht an MS-Patientinnen und -Patienten verabreicht werden, die kürzlich eine Behandlungsphase mit Alemtuzumab erhalten haben.

Varizella-Zoster-Virus-Antikörper-Test/-Impfung

Wie bei allen immunmodulierenden Arzneimitteln sollten Patientinnen und Patienten, die keine Windpocken in der Anamnese aufweisen oder nicht gegen das Varizella-Zoster-Virus (VZV) geimpft sind, vor Beginn einer Behandlungsphase mit Alemtuzumab auf Antikörper gegen VZV getestet werden. Eine VZV-Impfung von antikörpernegativen Patientinnen und Patienten sollte vor Beginn der Behandlung mit Alemtuzumab in Erwägung gezogen werden. Um die



vollständige Wirkung der VZV-Impfung zu ermöglichen, sollte die Behandlung mit Alemtuzumab auf sechs Wochen nach der Impfung verschoben werden.

Laboruntersuchungen

Laboruntersuchungen sollten in regelmäßigen Abständen über 48 Monate nach der letzten Behandlung mit Alemtuzumab durchgeführt werden, um die Patientinnen und Patienten hinsichtlich früher Anzeichen einer Autoimmunerkrankung zu überwachen:

- Großes Blutbild mit Differentialblutbild (vor Beginn der Behandlung und danach in monatlichen Abständen)
- Kreatinin-Spiegel im Serum (vor Beginn der Behandlung und danach in monatlichen Abständen)
- Urinanalyse mit Mikroskopie (vor Beginn der Behandlung und danach in monatlichen Abständen)
- ein Schilddrüsenfunktionstest, wie etwa eine Bestimmung des Thyreotropin-Spiegels (vor Beginn der Behandlung und danach alle drei Monate)

Nach diesem Zeitraum sind bei jedem klinischen Befund, der Nephropathien oder Schilddrüsenerkrankungen nahelegt, weitere Untersuchungen erforderlich.

Ergänzender Hinweis: Die Abpackungen von Alemtuzumab in den Arzneimitteln MabCampath® und Lemtrada® sind unterschiedlich. MabCampath® enthält 30 mg/1 ml in einer Ampulle und wird in 100 ml Infusionslösung aufbereitet mit einer Infusionsdauer von zwei Stunden und Lemtrada® enthält 12 mg/1,2 ml in einer Ampulle und wird in 100 ml Infusionslösung aufbereitet. Die Infusionsdauer beträgt mindestens vier Stunden mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens zwei Stunden.

Aus Sicherheitsgründen ist nur ein indikationsgerechter Einsatz der Arzneimittel zu vertreten.

II.

Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. September 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Zur Erfassung von relevanten Studien zur Bewertung des Nutzens wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

Literaturrecherche

Datenbanken: EMBASE, MEDLINE®

Anbieter: Ovid

Datum: 27. Februar 2014

Strategie:

- 1 alemtuzumab.mp. (11886)
- 2 Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting (81328)
- 3 1 and 2 (1149)
- 4 Randomized Controlled Trial (734767)
- 5 3 and 4 (42)
- 6 review?.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, px, rx, an, ui] (5097671)
- 7 5 not 6 (24)
- 8 remove duplicates from 7 (20)

Datenbank: EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials

Anbieter: Ovid

Datum: 27. Februar 2014

Strategie:

- 1 alemtuzumab.mp. (154)
- 2 Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting (319)
- 3 1 and 2 (7)

Die Auswahl der Literatur erfolgte nach den im Folgenden dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Ein- und Ausschlusskriterien sollen gewährleisten, dass insbesondere Unterlagen nach 4. Kapitel § 7 Abs. 2 VerfO, die patientenrelevanten Endpunkte widerspiegeln und von hoher methodischer Qualität sind, in die Bewertung einbezogen werden.

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Indikation	RRMS	andere Erkrankungen als RRMS
Studiendesign	randomisierte, kontrollierte, klinische Studien am Menschen	nicht-randomisierte kontrollierte klinische Studien in vitro-Studien Tierexperimentelle Studien
Interventionsgruppe	Therapie mit Alemtuzumab in zugelassener Dosierung	kein Alemtuzumab in der Interventionsgruppe Anwendung von Alemtuzumab in nicht zugelassener Dosierung
Kontrollgruppe	Komparator ist zugelassenes Arzneimittel	anderer Komparator als zugelassenes Arzneimittel
Endpunkte	Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ➤ Schubrate ➤ Behinderung Lebensqualität Endpunkte prädefiniert	andere Endpunkte post hoc definierte Endpunkte
Sprache	englisch, deutsch	andere
	Vollpublikation in einem Journal	

Die systematische Literaturrecherche dient der Erfassung relevanter Studien zur Bewertung des Nutzens von Alemtuzumab. Der Unterausschuss hat die so gefundenen Unterlagen hinsichtlich ihrer Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität geprüft. Es wurden die relevanten Studien Cohen 2012⁹ und Coles 2012¹⁰ identifiziert, die den oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen.

Gemäß 4. Kapitel § 7 Abs. 1 VerfO erfolgt die Bewertung des therapeutischen Nutzens auch auf Basis der arzneimittelgesetzlichen Zulassung, der Fachinformationen sowie Publikationen von Zulassungsbehörden. Der Therapiehinweis Alemtuzumab basiert neben den o. g. Studien auf dem *European Public Assessment Report (EPAR)* der *European Medicines Agency (EMA)*¹¹ und auf der aktuellen Fachinformation des in Deutschland verfügbaren Alemtuzumabhaltigen Arzneimittels Lemtrada®¹².

Im Zuge der Auswertung der Stellungnahmen wurde am 22. Juli 2016 ein Update der Literaturrecherche durchgeführt. Bei dieser Recherche wurde ein Treffer identifiziert (Daniels

⁹ Cohen, J.A.; Coles, A.J.; Arnold, D.L. 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. 1819–1828.

¹⁰ Coles, A.J.; Twyman, C.L.; Arnold, D.L. et al.: Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 380 (2012), S. 1829–1839.

¹¹ EMA/CHMP. Assessment report Lemtrada, 27. Juni 2013. Verfügbar unter <http://www.ema.europa.eu/ema/>, letzter Zugriff am 6. Oktober 2015

¹² Fachinformation Lemtrada®. Stand Juni 2016

2014¹³). 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.

2. Bewertungsentscheidung

☒ Indikation

Am 12. September 2013 wurde Alemtuzumab mit dem Handelsnamen Lemtrada® zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.

Die Anwendung von Alemtuzumab wird nicht empfohlen bei Patientinnen und Patienten, die keine aktive Erkrankung aufweisen oder unter der aktuellen Therapie stabil sind.

☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Die Einleitung und die Überwachung der Behandlung mit Alemtuzumab sollten durch in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose (MS) erfahrene Neurologinnen und Neurologen oder Nervenärztinnen und Nervenärzte erfolgen. Es sollten zudem Fachpersonal und Geräte zur Verfügung stehen, die geeignet sind, die häufigsten Nebenwirkungen, insbesondere Autoimmunerkrankungen und Infektionen, rechtzeitig zu erkennen und zu beherrschen.

Medikamente und Ausrüstung zur Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen und/oder anaphylaktischen Reaktionen sollten verfügbar sein.

Wegen der notwendigen Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten (bis 48 Monate nach der letzten Infusion), ist bei Einleitung der Therapie mit Alemtuzumab die ärztliche Nachbeobachtung durch die die Therapie beginnenden Ärztinnen und Ärzte ggf. in Abstimmung mit den die weitere Nachbehandlung durchführenden Neurologinnen und Neurologen oder Nervenärztinnen und Nervenärzte sicher zu stellen. Die erstmalige Verordnung setzt eine Prognose der aktuell betreuenden und der die weitere Nachbehandlung durchführenden Neurologinnen und Neurologen oder Nervenärztinnen und Nervenärzte voraus, dass die Versicherten hierzu in der Lage und bereit sind.

¹³ 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

Vor der Behandlung müssen die Patientinnen und Patienten über

- die Risiken und den Nutzen der Behandlung, sowie
- die Notwendigkeit einer 48-monatigen Nachbeobachtung nach der letzten Alemtuzumab-Infusion,

aufgeklärt werden.

Mit Alemtuzumab behandelten Patientinnen und Patienten müssen

- die Packungsbeilage,
- die Patientenkarte und
- der Leitfaden für Patientinnen und Patienten

ausgehändigt werden.

Die intravenösen Infusionen sollen über einen Zeitraum von etwa 4 Stunden verabreicht werden und eine Überwachung hinsichtlich infusionsassoziierter Reaktionen wird während und für weitere 2 Stunden nach Beendigung der Alemtuzumab-Infusion empfohlen.

Direkte, aktiv kontrollierte Vergleichsstudien liegen für Alemtuzumab ausschließlich gegenüber Interferon (IFN) beta-1a vor. In den vergleichenden Phase-III-Studien zeigte sich gegenüber IFN beta-1a eine signifikante Verringerung der Schubrate. Ein Vorteil von Alemtuzumab bezüglich der Verminderung der Progression der Behinderung wurde bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten gezeigt, aber nicht bei therapie-naiven 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.

Im Vergleich zur Therapie mit IFN zeigten sich vermehrt ihrer Art nach schwere, auch zeitverzögert nach der Behandlung auftretende, Nebenwirkungen, woraus sich die Notwendigkeit einer 48-monatigen Nachbeobachtung ergibt.

In der Gesamtbewertung ist die Verringerung der Schubrate abzuwägen gegen die häufigen und teilweise schweren Nebenwirkungen. Wegen dieser schweren, potentiell auch tödlich verlaufenden Nebenwirkungen insbesondere autoimmuner Art, die teilweise auch mit deutlicher zeitlicher Verzögerung nach der Gabe auftreten, ist bei der Abwägung der Therapieoptionen auch der individuelle Verlauf der Erkrankung der Patientinnen und Patienten und eine bereits bestehende Behinderung einzubeziehen. Bei nicht schweren Verläufen ist Alemtuzumab in der Regel nicht die Therapie der Wahl.

Direkte Vergleichsstudien gegenüber anderen zugelassenen Therapiealternativen wie Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat, oder Teriflunomid sowie Fingolimod oder Natalizumab liegen nicht vor. Vorteile zu positiven Behandlungseffekten von Alemtuzumab gegenüber diesen Therapiealternativen sind damit nicht belegt.

Dabei ist der Einsatz von Alemtuzumab aufgrund der mit der Anwendung verbundenen Nebenwirkungen – und der Notwendigkeit einer langen Nachbeobachtungszeit – gegenüber den weiteren zur Behandlung der RRMS zugelassenen Arzneimitteln kritisch abzuwägen. Darüber hinaus sind im Vergleich zu anderen zur Behandlung der RRMS zugelassenen Wirkstoffen bei Anwendung von Alemtuzumab mehr prophylaktische Maßnahmen (Arzneimittel, Impfungen) sowie die Therapie begleitende Laboruntersuchungen erforderlich.

Bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit schweren Verläufen der RRMS mit Alemtuzumab sind Risiken für das Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen entsprechend zu gewichten und im Vergleich zu Fingolimod und Natalizumab insbesondere auch in der mehrjährig zu gewährleistenden Nachbeobachtungszeit zu beachten. Daher sollte die Entscheidung für Alemtuzumab bei diesen Patientinnen und Patienten individuell sorgfältig abgewogen werden.

Die Anwendung von Alemtuzumab ist gemäß Zulassung auf 2 Behandlungsphasen in 2 Jahren begrenzt. Unklar bleibt dabei, wie Patientinnen und Patienten bei weiterhin aktiver Erkrankung weiterbehandelt werden können.

Der Einsatz von Alemtuzumab entspricht damit einer wirtschaftlichen Verordnungsweise bei Patientinnen und Patienten mit schweren Verläufen, d. h. insbesondere solchen

- die trotz des Einsatzes der zur Behandlung der RRMS zugelassenen Wirkstoffe IFN, 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.

☒ Kosten

Tabelle 1: Kosten der zur Behandlung der RRMS zugelassenen Arzneimittel

Wirkstoff	Arzneimittel	Dosierung	1-Jahres-therapie-kosten	2-Jahres-therapie-kosten
Alemtuzumab	Lemtrada®	1. Jahr: 5 x 12 mg / Jahr 2. Jahr: 3 x 12 mg / Jahr	1. Jahr: 53 268 € 2. Jahr: 31 961 €	85 228 € ¹⁴
Arzneimittel zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit RRMS				
IFN beta-1a	Rebif®	3 x 44 µg / Woche	25 102 €	50 204 €
		3 x 22 µg / Woche	20 444 €	40 888 €
	Avonex®	1 x 30 µg / Woche	22 155 €	44 309 €
	Plegridy®	125 µg alle 2 Wochen	22 986 €	45 973 €
IFN beta-1b	Extavia®	250 µg jeden 2. Tag	16 790 €	33 581 €
	Betaferon®	250 µg jeden 2. Tag	19 431 €	38 861 €
Azathioprin		2-3 mg / kg Körpergewicht / Tag	388-573 €	776-1145 €
Dimethylfumarat	Tecfidera®	2 x 240 mg / Tag	15 938 €	31 876 €
Glatirameracetat	Copaxone®	1 x 20 mg / Tag	18 550 €	37 099 €
		3 x 40 mg / Woche	15 825 €	31 651 €
Teriflunomid	Aubagio®	1 x 14 mg / Tag	14 406 €	28 812 €
Arzneimittel zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit RRMS mit (hoch-)aktiver Erkrankung ¹⁵				
Fingolimod	Gilenya®	1 x 0,5 mg / Tag	22 583 €	45 165 €
Natalizumab	Tysabri®	300 mg alle 4 Wochen	27 993 €	55 985 €

Dosierungen in den Auftitrungsphasen, die von denen der Erhaltungstherapie abweichen, wurden nicht berücksichtigt. Dosisberechnungen erfolgten mit einer Körperoberfläche von 1,89 m² und einem Gewicht von 76,3 kg (Mikrozensus 2013).

Kostenberechnung auf Basis der größten verfügbaren Packung bzw. Festbetrag; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden nicht berücksichtigt.

Stand Lauer Taxe 01.09.2016

☒ Wirkungen

Alemtuzumab ist ein rekombinanter, humanisierter monoklonaler Antikörper, der sich gegen das 21- bis 28-kD-Glykoprotein CD52 auf der Zelloberfläche richtet. Alemtuzumab

¹⁴ zum aktuellen Zeitpunkt ist unklar, welche Kosten für eine Therapie der RRMS nach zweijähriger Behandlung mit Alemtuzumab entstehen

¹⁵ Aufgrund seines Anwendungsgebietes kommt Mitoxantron nur für eine kleine Subpopulation der Patientinnen und Patienten mit RRMS in Frage, welche jedoch im Rahmen des TH zu vernachlässigen ist. Mitoxantron wurde deshalb bei Erstellung des Therapiehinweises nicht berücksichtigt.

bindet an CD52, ein Antigen auf der Zelloberfläche, das in hohen Konzentrationen auf T-Lymphozyten (CD3 +) und B-Lymphozyten (CD19 +) und in niedrigen Konzentrationen auf natürlichen Killerzellen, Monozyten und Makrophagen vorkommt. Alemtuzumab wirkt durch antikörperabhängige, zellvermittelte Zytolyse und komplementvermittelte Lyse nach Zelloberflächenbindung an T- und B-Lymphozyten.

Der Mechanismus, durch den Alemtuzumab seine therapeutischen Wirkungen bei MS entfaltet, ist noch nicht vollständig aufgeklärt.

Wirksamkeit

Der öffentliche Bewertungsbericht der europäischen Zulassungsbehörde (EPAR) nennt zwei Hauptstudien. Es wurde eine Studie bei nichtvorbehandelten Patientinnen und Patienten (Studie 323 – Cohen) und eine weitere bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten (Studie 324 – Coles) durchgeführt. Der EDSS-Wert (Expanded Disability Status Scale) lag bei nichtvorbehandelten zwischen 0,0 und 3,0 und bei den vorbehandelten Patientinnen und Patienten zwischen 0,0 und 5,0. In beiden Studien wurde mit IFN beta-1a (Rebif®) 44 µg dreimal pro Woche verglichen. Alemtuzumab wurde in der zugelassenen Dosis von 12 mg und in einem weiteren Arm mit der nicht zugelassenen Dosis von 24 mg verabreicht. Die Randomisierung erfolgte für die zugelassene Dosis jeweils 2:1. Die co-primären Endpunkte waren in beiden Untersuchungen

- Schubrate und
- SAD (Sustained Accumulation of Disability, definiert als mindestens sechs Monate anhaltende Zunahme um mindestens 1 EDSS-Punkt bzw. um 1,5 Punkte, wenn der Ausgangswert 0 Punkte war).

Die Studien erreichten den primären Endpunkt nach einer Beobachtung von 2 Jahren, wenn wenigstens eine der folgenden Bedingungen erreicht wird: Das Maximum der 2 p-Werte ist ≤ 0.05 (nicht erfüllt); das Minimum eines der 2 p Werte ist ≤ 0.025 . Die Patientinnen und Patienten und behandelnden Ärztinnen und Ärzte waren nicht verblindet. Die Endpunkte wurden verblindet erhoben.

Tabelle 2: Die Ergebnisse klinischer Endpunkte

Klinische Endpunkte	Nichtvorbehandelte Patientinnen und Patienten (CAMMS 323)		Vorbehandelte Patientinnen und Patienten (CAMMS 324)	
	Alemtuzumab 12 mg n=376	IFN beta-1a n=187	Alemtuzumab 12 mg n=426	IFN beta-1a n=202
Jährliche Schubrate (ARR) (95% KI)	0,18 (0,13; 0,23)	0,39 (0,29; 0,53)	0,26 (0,21; 0,33)	0,52 (0,41; 0,66)
Inzidenzdichterratio (95% KI); Risikosenkung	0,45 (0,32; 0,63); 54,9 (p< 0,0001)		0,51 (0,39; 0,65); 49,4 (p< 0,0001)	
Akkumulation von Behinderung (SAD über 6 Monate bestätigt) (95% KI)	8,0 % (5,7; 11,2)	11,1 % (7,3; 16,7)	12,7 % (9,9; 16,3)	21,1 % (15,9; 27,7)
Risikoverhältnis (Hazard Ratio)	0,70 (0,40; 1,23) (p=0,22)		0,58 (0,38; 0,87) (p=0,0084)	
Schubfreie Patientinnen und Patienten nach 2 Jahren (95% KI)	77,6 % (72,9; 81,6) (p< 0,0001)	58,7 % (51,1; 65,5)	65,4 % (60,6; 69,7) (p< 0,0001)	46,7 % (39,5; 53,5)
Veränderung des EDSS ab Baseline nach 2 Jahren Schätzung (95% KI)	-0,14 (-0,25; -0,02) (p=0,42)	-0,14 (-0,29; -0,01)	-0,17 (-0,29; -0,05) (p< 0,0001)	0,24 (0,07; 0,41)

(Werte modifiziert nach Tabelle 3 der Fachinformation)

Die Schubrate war in beiden Studien signifikant niedriger unter Alemtuzumab im Vergleich zu IFN beta-1a. Die Behinderungsprogression ausgedrückt in SAD war unter Alemtuzumab nicht signifikant unterschiedlich bei den therapienaiven Patientinnen und Patienten und signifikant geringer in der Studie mit vorbehandelten Patientinnen und Patienten. Die Veränderung der EDSS ab Baseline zeigte nach 2 Jahren nur bei den vorbehandelten Patientinnen und Patienten als sekundären Endpunkt eine signifikante Veränderung.

Tabelle 3: Abbrüche der randomisierten Patientinnen und Patienten

	Nichtvorbehandelte Patientinnen und Patienten (CAMMS 323)		Vorbehandelte Patientinnen und Patienten (CAMMS 324)	
	SC IFN beta-1a (N=195)	Alem 12 mg/day (N=386)	SC IFN beta-1a (N=231)	Alem 12 mg/day (N=436)
Randomisierte Patientinnen und Patienten	195	386	231	436
Abbruch vor Therapie, n (%)	8 (4,1)	10 (2,6)	29 (12,6)	10 (2,3)
Entscheidung der Prüferärztin / des Prüferarztes	0	0	0	2 (0,5)
Rücknahme durch Patientin / Patient	7 (3,6)	8 (2,1)	27 (11,7)	7 (1,6)
Anderes	1 (0,5)	2 (0,6)	2 (0,8)	1 (0,2)
Behandelte Patientinnen und Patienten, n (%)	187 (95,9)	376 (97,4)	202 (87,4)	435 ¹⁶
Vollständige Therapie, n (%)	164 (87,7)	360 (95,7)	158 (78,2)	404 (92,9)
Abbruch der Therapie, n (%)	23 (12,3)	16 (4,3)	44 (21,8)	31 (7,1)
Studie beendet, n (%)	173 (88,7)	367 (95,1)	175 (75,8)	416 (95,4)
Abbruch der Studie, n (%)	22 (11,3)	19 (4,9)	56 (24,2)	20 (4,6)
Adverse Event (AE)	5 (2,6)	1 (0,3)	6 (2,6)	2 (0,5)
Mangelnde Wirksamkeit	2 (1,0)	0	6 (2,6)	0
Entscheidung der Prüferärztin / des Prüferarztes	1 (0,5)	2 (0,5)	3 (1,3)	4 (0,9)
Rücknahme durch Patientin / Patient / Verweigerung weiterer Therapie	12 (6,2)	12 (3,1)	36 (15,6)	11 (2,5)
Tod	0	1 (0,3)	0	1 (0,2)
Protokollverletzung	0	0	1 (0,4)	0
Lost to follow up	0	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,2)
Schwangerschaft	1 (0,5)	0	1 (0,4)	0
Anderes	1 (0,5)	2 (0,5)	2 (0,9)	1 (0,2)

¹⁶ Beinhaltet 426 Patientinnen und Patienten die der Behandlung mit Alemtuzumab 12 mg/d zugeteilt wurden sowie 9 Patienten, die zunächst der Behandlung mit Alemtuzumab 24 mg/d zugeteilt wurden jedoch 12 mg/d erhalten haben

(Tabelle modifiziert nach Medical Review der FDA Seite 88 Tabelle 38 „Sponsor ISE Table 3-3. Subject disposition. Randomized subjects.“)

Mangel der Studien ist, dass zwar die Endpunkterhebung verblindet erfolgte, jedoch die teilnehmenden Patientinnen und Patienten und die Prüferinnen und -ärzte unverblindet waren.

Die vollständigen Studienprotokolle der Hauptstudien sind nicht öffentlich zugänglich. Im Bericht der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA findet sich, dass die Ausgangswerte (Baseline) wie der EDSS-Status nach der Randomisierung und vor Verabreichung der ersten Dosis der Prüfmedikation erhoben wurden. Das Protokoll erlaubte maximal 14 Tage von der Randomisierung bis zum Beginn der Therapie mit der Prüfmedikation, es sei denn während dieser Phase trat ein Schub auf. Dann gab es 2 Optionen für den Therapiebeginn:

3. 30 Tage nach dem Schub oder
4. wenn die Prüferin bzw. der Prüfer den Krankheitszustand als stabil einschätzt.

Trat eine Infektion auf, wurden die Behandlung und die Baseline-Testung bis zum Abklingen des Infekts verschoben (FDA Clinical Review, 2013).

Um den Effekt der Erhebung der Ausgangswerte nach Randomisierung auf die Ergebnisse zur Verminderung der Progression der Behinderung zu untersuchen, hat die FDA post hoc eine modifizierte Auswertung vorgenommen. Anders als bei der geplanten Auswertung der Studien werden die Werte zum Zeitpunkt des Screenings verwendet. Dadurch reduziert sich die Anzahl von SAD-Ereignissen in der IFN-Gruppe in Studie 323 (therapienaive Patientinnen und Patienten) um 15 % und in Studie 324 um 12,5 %. Im Gegensatz dazu erhöhen sich die SAD-Ereignisse in der Gruppe der mit Alemtuzumab 12 mg behandelten Patientinnen und Patienten um 13,3 % bei therapienaiven Patientinnen und Patienten (Studie 323) und um 11,1 % bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten. In der Studie bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten (Studie 324) ist das Ergebnis der modifizierten Auswertung ebenso wie bei therapienaiven Patientinnen und Patienten nicht signifikant (FDA Statistical Review, 2013).

Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse zur Progression der Behinderung bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit Unsicherheit behaftet; zum einen aufgrund der Erhebung der Ausgangswerte nach Randomisierung – und vor dem Hintergrund des offenen Studiendesigns und damit möglicherweise in Kenntnis der Gruppenzuteilung – und zum anderen aufgrund der durch die modifizierte Auswertung aufgezeigten Unterschiede der ermittelten Anzahl der SAD-Ereignisse in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Erhebung der Ausgangswerte.

Tabelle 4: Zusammenfassung der SAD-Ereignisse mit modifizierten Kriterien unter Verwendung des EDSS-Wertes zum Zeitpunkt des Screenings

Veränderung der Anzahl der SAD	IFN beta-1a	Alemtuzumab 12 mg
Studie 323 (nichtvorbehandelt)		
N	187	376
N (%) SAD – modifiziert	17 (9,09 %)	34 (9,04 %)
N (%) SAD – Original	20 (10,70 %)	30 (7,98 %)
Differenz	-3 (15,00 %)	4 (13,33 %)
Studie 324 (vorbehandelt)		
N	202	426
N (%) SAD – modifiziert	35 (17,33 %)	60 (14,09 %)
p-Wert Vergleich zu IFN beta-1a		0,201
N (%) SAD – Original	40 (19,80 %)	54 (12,68 %)
p-Wert Vergleich zu IFN beta-1a		0,0084
Differenz	-5 (12,5 %)	6 (11,11 %)

(Tabelle modifiziert aus dem Statistischen Review der FDA, Seite 31 Table 15 Summary of SAD Events under Modified Criteria Using Screening EDSS as Baseline, ohne die Spalte für Alemtuzumab 24 mg.)

Alemtuzumab wurde in direkten Vergleichsstudien ausschließlich gegenüber IFN beta-1a untersucht.

Vergleichsstudien gegenüber anderen Substanzen wie Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat oder Teriflunomid sowie Fingolimod oder Natalizumab liegen nicht vor. Ein Vorteil hinsichtlich positiver Behandlungseffekte ist damit für Alemtuzumab gegenüber diesen Therapiealternativen nicht belegt.

Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Die in den Phase III-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.

Infektionen, Nausea, Kopfschmerzen, Rash, Urtikaria, Fieber, Fatigue, Schilddrüsenaffektionen waren in beiden Studien häufiger unter Alemtuzumab, wobei auch schwerwiegende Nebenwirkungen in den Kategorien Infektionen, Schilddrüsenaffektionen sowie Störungen des Blut- und lymphatischen Systems häufiger waren. Grippeähnliche Symptome, Reaktionen an der Injektionsstelle, Lebertoxizität – auch schwerwiegende – und Insomnia traten unter IFN häufiger auf. Auf Grundlage der Publikationen ist ein belastbarer statistischer Vergleich der Nebenwirkungen methodisch nicht möglich, so dass Aussagen zu quantitativen Unterschieden hieraus nicht abgeleitet werden können.

Zu den unter Alemtuzumab aufgetretenen schwerwiegenden Nebenwirkungen 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 Patientinnen und Patienten erforderlich machen. Insbesondere aufgrund dieser Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtschau der in den Studien aufgetretenen Nebenwirkungen ein qualitativer Nachteil von Alemtuzumab.

Vergleichsstudien gegenüber anderen Substanzen wie Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat oder Teriflunomid sowie Fingolimod oder Natalizumab liegen nicht vor. Daher kann das Nebenwirkungsprofil von Alemtuzumab nur qualitativ aufgrund der Angaben in der Fachinformation bewertet werden. Dabei zeichnet sich Alemtuzumab gegenüber Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat und Teriflunomid durch ausgeprägtere, schwerere, mitunter lebensbedrohliche und zeitverzögert auftretende Nebenwirkungen aus.

Gemäß Fachinformation sind die häufigsten Nebenwirkungen unter Alemtuzumab, die bei $\geq 20\%$ der Patientinnen und Patienten auftreten, Ausschlag, Kopfschmerz, Fieber und Atemwegsinfektionen.

Zu den weiteren Nebenwirkungen gehören unter anderem

- IV. Autoimmunität:
 - a. Schilddrüsenerkrankungen,
 - b. Idiopathische thrombozytopenische Purpura,
 - c. Nephropathien,
 - d. Zytopenien,
- V. Infusionsassoziierte Reaktionen und
- VI. Infektionen.

Zu Ia) Schilddrüsenerkrankungen

Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen wurden bei schätzungsweise 36 % der im Rahmen klinischer MS-Studien mit Alemtuzumab 12 mg behandelten Patientinnen und Patienten in den 48 Monaten nach der ersten Exposition mit Alemtuzumab beobachtet. Bei Patientinnen und Patienten mit anamnestischen Schilddrüsenerkrankungen war die Inzidenz von Schilddrüsenereignissen, sowohl in der mit Alemtuzumab behandelten Gruppe, als auch in der mit IFN beta-1a behandelten Gruppe, höher. Patientinnen und Patienten mit bestehender Schilddrüsenerkrankung sollte Alemtuzumab nur verabreicht werden, wenn der mögliche Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.

Zu den beobachteten autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen zählten Hyper- bzw. Hypothyreosen.

Vor Beginn der Behandlung und danach alle 3 Monate bis 48 Monate nach der letzten Infusion sollten Schilddrüsenfunktionstests, z. B. eine Bestimmung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH), durchgeführt werden. Nach dieser Zeit sollten entsprechende Tests auf der Grundlage klinischer Befunde, die eine Schilddrüsenfunktionsstörung nahelegen, durchgeführt werden.

Zu Ib) Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)

Schwerwiegende Ereignisse von ITP wurden bei etwa 1 % der behandelten Patientinnen und Patienten in kontrollierten klinischen Studien zu MS beobachtet.

Ein Patient mit MS entwickelte vor der Einführung der Auflage monatlicher Blutuntersuchungen eine ITP, die unerkannt blieb. Der Patient starb an einer Hirnblutung.

ITP trat im Allgemeinen 14 bis 36 Monate nach der ersten Exposition auf.

In der Fachinformation wird empfohlen Patientinnen und Patienten daran zu erinnern, auf mögliche Symptome zu achten und ärztliche Hilfe aufzusuchen, wenn Fragen bestehen. Vor Beginn der Behandlung und danach monatlich bis 48 Monate nach der letzten Infusion sollte ein großes Blutbild mit Differentialblutbild erstellt werden. Danach sollten Untersuchungen durchgeführt werden, wenn die klinischen Befunde auf eine ITP hindeuten. Wenn ein Verdacht auf eine ITP besteht, sollte unverzüglich ein großes Blutbild erstellt werden.

Zu Ic) Nephropathien

Nephropathien, einschließlich Goodpasture-Syndrom (anti-GBM-Glomerulonephritis), wurden bei 0,3 % der Patientinnen und Patienten in klinischen Studien zu MS beobachtet und traten im Allgemeinen innerhalb von 39 Monaten nach der letzten Verabreichung von Alemtuzumab auf. In klinischen Studien traten 2 Fälle von Goodpasture-Syndrom auf. Beide Fälle waren schwerwiegend, wurden durch die klinische und Laborüberwachung früh erkannt und hatten nach Behandlung einen positiven Ausgang.

Die klinischen Merkmale einer Nephropathie können eine Erhöhung des Kreatinins im Blut, Hämaturie und/oder Proteinurie umfassen. Obwohl dies in klinischen Studien nicht beobachtet wurde, kann eine alveolare Blutung, die sich als Hämoptyse äußert, im Rahmen des Goodpasture-Syndroms auftreten. Da Hämoptysen auch Symptom einer ITP sein können, ist eine entsprechende Differentialdiagnostik erforderlich.

Die Fachinformation empfiehlt Patientinnen und Patienten daran zu erinnern, auf mögliche Symptome zu achten und ärztliche Hilfe aufzusuchen, wenn Fragen bestehen. Das Goodpasture-Syndrom kann zu Nierenversagen führen, welches bei zu spät einsetzender Behandlung zu Dialysepflicht führt und/oder eine Transplantation erfordert und nicht behandelt lebensbedrohlich verlaufen kann.

Vor Beginn der Behandlung und danach monatlich bis 48 Monate nach der letzten Infusion sollten die Serum-Kreatinin-Spiegel überwacht werden. Urinuntersuchungen einschließlich Mikroskopie sollten vor Beginn der Behandlung und danach monatlich bis 48 Monate nach der letzten Infusion durchgeführt werden. Bei Beobachtung klinisch signifikanter Veränderungen ausgehend von den Ausgangswerten beim Serum-Kreatinin, bei

ungeklärter Hämaturie und/oder Proteinurie sollten unverzüglich weitere Untersuchungen im Hinblick auf mögliche Nephropathien veranlasst werden, einschließlich einer sofortigen Überweisung an eine Fachärztin bzw. einen Facharzt.

Die frühzeitige Erkennung und Behandlung von Nephropathien können das Risiko nicht erfolgreicher Behandlungsergebnisse senken. Nach diesem Zeitraum sollten Untersuchungen auf der Grundlage von klinischen Befunden, die eine Nephropathie nahelegen, durchgeführt werden.

Das potentielle Risiko, das mit einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Alemtuzumab nach Auftreten von Nephropathien assoziiert ist, ist unbekannt.

zu Id) Zytopenien

Verdachtsfälle autoimmuner Zytopenien, wie etwa Neutropenien, hämolytische Anämien und Panzytopenien, wurden in klinischen MS-Studien selten berichtet.

Wenn das Vorliegen einer Zytopenie bestätigt wird, sollten umgehend entsprechende medizinische Maßnahmen eingeleitet werden, einschließlich der Überweisung an eine Fachärztin bzw. einen Facharzt.

zu II) Infusionsassoziierte Reaktionen (IAR)

Schwerwiegende Reaktionen traten bei 3 % der Patientinnen und Patienten auf. Hierzu zählten Fälle von Fieber, Urtikaria, Vorhofflimmern, Übelkeit, Beklemmungsgefühl in der Brust und Hypotonie. Die klinischen Merkmale von anaphylaktischen Reaktionen können den klinischen Merkmalen von infusionsassoziierten Reaktionen ähneln, sind aber in der Regel schwerwiegender und potentiell lebensbedrohlich.

Im Gegensatz zu infusionsassoziierten Reaktionen wurde über anaphylaktische Reaktionen selten berichtet.

Es wird empfohlen, die Patientinnen und Patienten vorzubehandeln, um infusionsassoziierte Reaktionen zu lindern. IAR können jedoch bei Patientinnen und Patienten trotz Vorbehandlung auftreten.

Eine Überwachung hinsichtlich infusionsassoziierten Reaktionen wird während und für weitere 2 Stunden nach Beendigung der Alemtuzumab-Infusion empfohlen. Falls eine IAR auftritt, muss nach Bedarf eine entsprechende symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Wenn die Infusion nicht gut vertragen wird, kann die Infusionsdauer verlängert werden. Wenn eine schwerwiegende Infusionsreaktion auftritt, sollte der unverzügliche Abbruch der intravenösen Infusion erwogen werden.

Ärztinnen und Ärzte sollten die kardiologische Anamnese der Patientinnen und Patienten kennen, da auch kardiale Symptome wie Tachykardie zu den infusionsassoziierten Reaktionen gehören.

Medikamente und Ausrüstung zur Behandlung anaphylaktischer und/oder schwerwiegender Reaktionen sollten verfügbar sein.

Zu III) Infektionen

Infektionen traten in kontrollierten klinischen Studien zur MS, die bis zu 2 Jahre lang andauerten, bei 71 % der mit Alemtuzumab behandelten Patientinnen und Patienten im Vergleich zu 53 % der mit subkutan verabreichtem IFN beta-1a (44 µg, 3-mal wöchentlich) behandelten Patientinnen und Patienten auf und waren überwiegend von leichtem bis mittlerem Schweregrad. Infektionen, die häufiger bei mit Alemtuzumab behandelten Patientinnen und Patienten als bei mit IFN beta-1a behandelten Patientinnen und Patienten auftraten, waren Nasopharyngitis, Harnwegsinfektionen, Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis, oraler Herpes, Grippe und Bronchitis. Schwerwiegende Infektionen traten in kontrollierten klinischen Studien zu MS bei 2,7 % der mit Alemtuzumab behandelten Patientinnen und Patienten im Vergleich zu 1 % der mit IFN beta-1a behandelten Patientinnen und Patienten auf.

Schwerwiegende Infektionen mit dem Varizella-Zoster-Virus, einschließlich primärer Varizella-Infektion (Windpocken) und Reaktivierung des Varizella-Zoster-Virus (Herpes Zoster), traten in klinischen Studien häufiger bei mit Alemtuzumab behandelten Patientinnen und Patienten (0,3 %) als bei mit IFN beta-1a behandelten Patientinnen und Patienten (0 %) auf.

Zervikale Infektionen mit dem humanen Papillomavirus (HPV), einschließlich Zervixdysplasie, wurden bei mit Alemtuzumab behandelten Patientinnen ebenfalls berichtet (2 %). Es wird empfohlen, bei weiblichen Patientinnen jährlich ein HPV-Screening durchzuführen.

Das Auftreten einer Tuberkulose wurde in kontrollierten klinischen Studien bei mit Alemtuzumab und bei mit IFN beta-1a behandelten Patientinnen und Patienten berichtet. Eine aktive und latente Tuberkulose wurden bei 0,3 % der mit Alemtuzumab behandelten Patientinnen und Patienten berichtet, meistens in endemischen Regionen.

Vor Beginn der Behandlung müssen alle Patientinnen und Patienten sowohl auf aktive als auch inaktive (latente) Tuberkulose gemäß den lokalen Richtlinien untersucht werden. Bei Patientinnen und Patienten, die mit Alemtuzumab behandelt wurden, wurde das Auftreten einer Listeriose/Listerienmeningitis berichtet, die meist innerhalb eines Monats nach der Alemtuzumab-Infusion auftrat. Um dieses Risiko zu reduzieren, sollten Patientinnen und Patienten, die Alemtuzumab erhalten, die Aufnahme von rohem oder nicht durchgegartem Fleisch, Weichkäse und unpasteurisierten Milchprodukten bis mindestens einen Monat nach der Alemtuzumab-Behandlung vermeiden.

Oberflächliche Pilzinfektionen, insbesondere orale und vaginale Candidosen, traten in kontrollierten klinischen Studien zu MS häufiger bei mit Alemtuzumab behandelten Patientinnen und Patienten (12 %) als bei mit IFN beta-1a behandelten Patientinnen und Patienten (3 %) auf.

Ärztinnen und Ärzte sollten in Erwägung ziehen, den Beginn der Verabreichung von Alemtuzumab bei Patientinnen und Patienten mit aktiver Infektion zu verschieben, bis die Infektion vollständig kontrolliert ist.

Es liegen keine Daten zu einem möglichen Zusammenhang zwischen der Gabe von Alemtuzumab und einer Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV) oder des Hepatitis-C-Virus (HCV) vor, da Patientinnen und Patienten mit Anzeichen aktiver oder chronischer Infektionen von den klinischen Studien ausgeschlossen wurden. Es sollte in Erwägung gezogen werden, Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für eine HBV- und/oder HCV-Infektion vor Beginn der Behandlung mit Alemtuzumab auf das Vorliegen einer solchen Infektion zu untersuchen. Bei der Verschreibung von Alemtuzumab an Patientinnen und Patienten, die als Träger von HBV und/oder HCV identifiziert wurden, ist Vorsicht geboten, da diese Patientinnen und Patienten infolge ihres Status ein erhöhtes Risiko tragen, durch eine potentielle Virusreaktivierung irreversible Leberschäden davonzutragen.

Bösartige Neubildungen

Wie bei anderen immunmodulierenden Therapien ist auch bei Aufnahme einer Alemtuzumab-Therapie bei Patientinnen und Patienten mit anamnestischen oder noch bestehenden bösartigen Neubildungen Vorsicht geboten. Es ist derzeit nicht bekannt, ob Alemtuzumab das Risiko für die Entwicklung von bösartigen Schilddrüsenneubildungen erhöht, da eine Schilddrüsen-Autoimmunität selbst ein Risikofaktor für bösartige Schilddrüsenneubildungen sein kann.

Alemtuzumab ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder sonstiger Bestandteile des Arzneimittels sowie bei HIV-Infektion.

Alemtuzumab sollte während der Schwangerschaft nur verabreicht werden, wenn der potentielle Nutzen die potentiellen Risiken für den Fötus überwiegt, da Alemtuzumab die Plazentaschranke überschreiten kann und dadurch ein potentielles Risiko für den Fötus darstellt.

Stillen sollte während einer Behandlungsphase von Alemtuzumab und 4 Monate lang nach der letzten Infusion einer jeden Behandlungsphase unterbrochen werden. Allerdings kann der Nutzen der durch die Muttermilch übertragenen Immunität die Risiken einer potentiellen Exposition gegenüber Alemtuzumab für den gestillten Säugling überwiegen.

Die Serumspiegel von Alemtuzumab waren innerhalb von 30 Tagen nach jeder Behandlungsphase niedrig oder nicht nachweisbar. Daher sollten Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung und 4 Monate lang nach der letzten Infusion eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Da über ein Drittel der Patientinnen und Patienten autoimmune Schilddrüsenerkrankungen entwickeln, ist zu beachten, dass eine Schilddrüsenerkrankung ein spezielles Risiko für schwangere Frauen darstellt. Ohne eine Behandlung der Hypothyreose während der

Schwangerschaft besteht ein erhöhtes Risiko eines Spontanaborts und fötaler Auswirkungen, wie etwa geistige Retardierung und Zwergwuchs. Bei Müttern mit Basedow-Krankheit können mütterliche Thyreotropin-Rezeptor-Antikörper auf einen in der Entwicklung befindlichen Fötus übertragen werden und eine vorübergehende neonatale Basedow-Krankheit zu Folge haben.

Die Patientinnen und Patienten sollten an jedem der ersten 3 Tage einer jeden Behandlungsphase unmittelbar vor der Verabreichung von Alemtuzumab mit Kortikosteroiden vorbehandelt werden. In klinischen Studien wurden die Patientinnen und Patienten an den ersten 3 Tagen einer jeden Behandlungsphase mit Alemtuzumab mit 1.000 mg Methylprednisolon vorbehandelt.

Prophylaxen:

c) Antiherpetika

Eine Prophylaxe mit oralen Antiherpetika sollte bei allen Patientinnen und Patienten durchgeführt werden. Sie sollte am ersten Tag der jeweiligen Behandlungsphase mit Alemtuzumab beginnen und mindestens 1 Monat über den Abschluss der Behandlungsphase hinaus fortgeführt werden. In klinischen Studien wurde den Patientinnen und Patienten zweimal täglich 200 mg Aciclovir oder ein äquivalentes Arzneimittel verabreicht.

d) Impfstoffe

Es wird empfohlen, dass Patientinnen und Patienten, die Impfungen bzw. Impfserien erhalten sollen, diese mindestens 6 Wochen vor Aufnahme der Behandlung erhalten oder abgeschlossen haben sollen. Die Fähigkeit, nach Behandlung mit Alemtuzumab eine Immunantwort auf einen Impfstoff zu entwickeln, wurde laut Fachinformation bisher nicht untersucht.

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen nach einer Behandlungsphase mit Alemtuzumab wurde nicht formal in kontrollierten klinischen Studien zu MS untersucht. Virale Lebendimpfstoffe sollten nicht an MS-Patientinnen und Patienten verabreicht werden, die kürzlich eine Behandlungsphase mit Alemtuzumab erhalten haben.

Varizella-Zoster-Virus-Antikörper-Test/-Impfung

Wie bei allen immunmodulierenden Arzneimitteln sollten Patientinnen und Patienten, die keine Windpocken in der Anamnese aufweisen oder nicht gegen das Varizella-Zoster-Virus (VZV) geimpft sind, vor Beginn einer Behandlungsphase mit Alemtuzumab auf Antikörper gegen VZV getestet werden. Eine VZV-Impfung von antikörpernegativen Patientinnen und Patienten sollte vor Beginn der Behandlung mit Alemtuzumab in Erwägung gezogen werden. Um die vollständige Wirkung der VZV-Impfung zu ermöglichen, sollte die Behandlung mit Alemtuzumab auf 6 Wochen nach der Impfung verschoben werden.

Laboruntersuchungen

Laboruntersuchungen sollten in regelmäßigen Abständen über 48 Monate nach der letzten Behandlung mit Alemtuzumab durchgeführt werden, um die Patientinnen und Patienten hinsichtlich früher Anzeichen einer Autoimmunerkrankung zu überwachen:

- Großes Blutbild mit Differentialblutbild (vor Beginn der Behandlung und danach in monatlichen Abständen)
- Kreatinin-Spiegel im Serum (vor Beginn der Behandlung und danach in monatlichen Abständen)
- Urinanalyse mit Mikroskopie (vor Beginn der Behandlung und danach in monatlichen Abständen)
- ein Schilddrüsenfunktionstest, wie etwa eine Bestimmung des Thyreotropin-Spiegels (vor Beginn der Behandlung und danach alle 3 Monate)

Nach diesem Zeitraum sind bei jedem klinischen Befund, der Nephropathien oder Schilddrüsenerkrankungen nahelegt, weitere Untersuchungen erforderlich.

Ergänzender Hinweis: Die Abpackungen von Alemtuzumab in den Arzneimitteln MabCampath® und Lemtrada® sind unterschiedlich. MabCampath® enthält 30 mg/1 ml in einer Ampulle und wird in 100 ml Infusionslösung aufbereitet mit einer Infusionsdauer von 2 Stunden und Lemtrada® enthält 12 mg/1,2 ml in einer Ampulle und wird in 100 ml Infusionslösung aufbereitet. Die Infusionsdauer beträgt mindestens 4 Stunden mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 2 Stunden.

Aus Sicherheitsgründen ist nur ein indikationsgerechter Einsatz der Arzneimittel zu vertreten.

Literatur

Cohen 2012

Cohen, J.A.; Coles, A.J.; Arnold, D.L. 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. 1819–1828.

Coles 2012

Coles, A.J.; Twyman, C.L.; Arnold, D.L. et al.: Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet 380 (2012), S. 1829–1839.

EMA 2011

European Medicines Agency: MabCampath: Alemtuzumab ; Zusammenfassung des E-PAR für die Öffentlichkeit. Stand: 04/2011. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000353/human_med_000896.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [28.07.2014].

EPAR 2013

European Medicines Agency: Assessment report: Lemtrada ; EMA/563018/2013. Stand: 25.09.2013. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003718/WC500150522.pdf [17.07.2014].

FDA 2013

Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research: Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee Meeting: Alemtuzumab (BLA 103948\5139) Background Package. Stand: 13.11.2013. URL: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PeripheralandCentralNervousSystemDrugsAdvisoryCommittee/UCM374186.pdf> [17.07.2014].

Lemtrada 2016

Lemtrada® 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Fachinformation der Firma Genzyme. Stand: Juni 2016.

SPC 2012

European Medicines Agency: Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ; MabCampath 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: 15.08.2012. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000353/WC500025270.pdf [18.07.2014]

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Ubierstraße 73	53173 Bonn
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht. (BAnz AT 07.01.2016 B3)



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Vom 8. Dezember 2015

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 8. Dezember 2015 beschlossen, folgendes Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

**Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Anlage IV:
Therapiehinweis Alemtuzumab**

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene zu den beabsichtigten Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Der entsprechende Entwurf zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 5. Januar 2016 zugeleitet:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z), Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände (ABDA), Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI), Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA), Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH), Pro Generika e.V., Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI), Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V., Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V., Gesellschaft für Phytotherapie e.V.

Stellungnahmen zu diesem Entwurf einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien bis zum

4. Februar 2016

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin

E-Mail zur Anlage IV: therapiehinweise@g-ba.de

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten den Entwurf sowie die Tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Der Beschluss und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Berlin, den 8. Dezember 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 92 Abs. 3a SGB V



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Dr. Carina Mohn
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Moh/rk

Datum:
5. Januar 2016

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV nach § 17, Abschnitt H zu Therapiehinweisen: Ergänzung um den Therapiehinweis zu Alemtuzumab gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 8. Dezember 2015 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage IV einzuleiten. Anlage IV zum Abschnitt H der AM-RL soll wie folgt ergänzt werden:

- **Alemtuzumab**

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Abs. 3a SGB V erhalten Sie bis zum

4. Februar 2016

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin
therapiehinweise@g-ba.de**

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

-

-

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.
Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

<i>Muster</i>	Nr.	Feldbezeichnung	Text
	1	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
		TI:	(Titel)
		SO:	(Quelle, d.h. Zeitschrift oder Internetadresse oder Ort: Verlag. Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [Institution/Firma]

Beispiel	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Zeitschriften- artikel</i>	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
<i>Zeitschriften- artikel</i>	2	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis; 35 (6 Suppl 2); S1-140 /2000/
<i>Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Internet- dokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
<i>HTA-Doku- ment</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC. 2000

Stellungnahmeverfahren zum Thema Therapiehinweis: Alemtuzumab

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Anlage IV: Therapiehinweis zu Alemtuzumab

Vom 8. Dezember 2015

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 8. Dezember 2015 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V), beschlossen:

- I. In Anlage IV wird entsprechend der alphabetischen Reihenfolge folgender Therapiehinweis eingefügt:

Alemtuzumab

(z. B. Lemtrada®)

Beschluss vom:

In Kraft getreten am:

BAz AT TT.MM.JJJJ V

☒ Indikation

Am 12. September 2013 wurde Alemtuzumab mit dem Handelsnamen Lemtrada® zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.

Die Anwendung von Alemtuzumab wird nicht empfohlen bei Patienten, die keine aktive Erkrankung aufweisen oder unter der aktuellen Therapie stabil sind.

☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Die Einleitung und die Überwachung der Behandlung mit Alemtuzumab sollten durch einen in der Behandlung von Patienten mit Multipler Sklerose (MS) erfahrenen Neurologen oder Nervenarzt erfolgen. Es sollten zudem Fachpersonal und Geräte zur Verfügung stehen, die geeignet sind, die häufigsten Nebenwirkungen, insbesondere Autoimmunerkrankungen und Infektionen, rechtzeitig zu erkennen und zu beherrschen. Medikamente und Ausrüstung zur Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen und/oder anaphylaktischen Reaktionen sollten verfügbar sein.

Wegen der notwendigen Nachbeobachtung der Patienten (bis 48 Monate nach der letzten Infusion), ist bei Einleitung der Therapie mit Alemtuzumab die ärztliche Nachbeobachtung durch den die Therapie beginnenden Arzt ggf. in Abstimmung mit dem die weitere Nachbehandlung durchführenden Neurologen oder Nervenarzt sicher zu stellen. Die erstmalige Verordnung setzt eine Prognose des aktuell betreuenden und des die weitere Nachbehandlung durchführenden Neurologen oder Nervenarztes voraus, dass der Versicherte hierzu in der Lage und bereit ist.

Vor der Behandlung müssen die Patienten über

- die Risiken und den Nutzen der Behandlung, sowie
- die Notwendigkeit einer 48-monatigen Nachbeobachtung nach der letzten Alemtuzumab-Infusion,

aufgeklärt werden.

Mit Alemtuzumab behandelten Patienten müssen

- die Packungsbeilage,
- die Patientenkarte und
- der Leitfaden für Patienten

ausgehändigt werden.

Die intravenösen Infusionen sollen über einen Zeitraum von etwa 4 Stunden verabreicht werden und eine Überwachung hinsichtlich infusionsassoziierter Reaktionen wird während und für weitere 2 Stunden nach Beendigung der Alemtuzumab-Infusion empfohlen.

Direkte, aktiv kontrollierte Vergleichsstudien liegen für Alemtuzumab ausschließlich gegenüber Interferonen-beta-1a vor. In den vergleichenden Phase-III-Studien 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 Patienten. Die Ergebnisse zur Behinderungsprogression sind aber bei den vorbehandelten Patienten aufgrund der Erhebung von Ausgangswerten nach Randomisierung mit Unsicherheit behaftet.

Im Vergleich zur Therapie mit Interferonen (IFN) zeigten sich vermehrt ihrer Art nach schwere, auch zeitverzögert nach der Behandlung auftretende Nebenwirkungen, woraus sich die Notwendigkeit einer 48-monatigen Nachbeobachtung ergibt.

In der Gesamtbewertung ist die Verringerung der Schubrate abzuwägen gegen die häufigen und teilweise schweren Nebenwirkungen. Wegen dieser schweren, potentiell auch tödlich verlaufenden Nebenwirkungen insbesondere autoimmuner Art, die teilweise auch mit deutlicher zeitlicher Verzögerung nach der Gabe auftreten, ist bei der Abwägung der Therapieoptionen auch der individuelle Verlauf der Erkrankung des Patienten und eine bereits bestehende Behinderung einzubeziehen. Bei nicht schweren Verläufen ist Alemtuzumab in der Regel nicht die Therapie der Wahl.

Direkte Vergleichsstudien gegenüber anderen zugelassenen Therapiealternativen wie Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat, oder Teriflunomid sowie Fingolimod oder Natalizumab liegen nicht vor. Vorteile zu positiven Behandlungseffekten von Alemtuzumab gegenüber diesen Therapiealternativen sind damit nicht belegt.

Dabei ist der Einsatz von Alemtuzumab aufgrund der mit der Anwendung verbundenen Nebenwirkungen – und der Notwendigkeit einer langen Nachbeobachtungszeit – gegenüber den weiteren zur Behandlung der RRMS zugelassenen Arzneimitteln besonders kritisch abzuwägen. Darüber hinaus sind im Vergleich zu anderen zur Behandlung der RRMS zugelassenen Wirkstoffen bei Anwendung von Alemtuzumab mehr prophylaktische Maßnahmen (Arzneimittel, Impfungen) sowie die Therapie begleitende Laboruntersuchungen erforderlich.

Die Anwendung von Alemtuzumab ist gemäß Zulassung auf 2 Behandlungsphasen in 2 Jahren begrenzt. Unklar bleibt dabei, wie Patienten bei weiterhin aktiver Erkrankung weiterbehandelt werden können.

Der Einsatz von Alemtuzumab entspricht damit einer wirtschaftlichen Verordnungsweise bei Patienten mit schweren Verläufen d. h., insbesondere solchen

- die trotz des Einsatzes der zur Behandlung der RRMS zugelassenen Wirkstoffe IFN, 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

und die für eine Eskalation mit Fingolimod nicht in Frage kommen.

Sollte zwischen einer Therapie mit Alemtuzumab und Natalizumab abgewogen werden ist zu berücksichtigen, dass Alemtuzumab erheblich teurer ist.

☒ Kosten

Tabelle 1: Kosten der zur Behandlung der RRMS zugelassenen Arzneimittel

Wirkstoff	Arzneimittel	Dosierung	1-Jahres-therapie-kosten	2-Jahres-therapie-kosten
Alemtuzumab	Lemtrada®	1. Jahr: 5 x 12 mg / Jahr 2. Jahr: 3 x 12 mg / Jahr	1. Jahr: 53 268 € 2. Jahr: 31 961 €	85 228 €
Arzneimittel zur Behandlung von Patienten mit RRMS				
Interferon β -1a	Rebif® 44	3 x 44 μ g / Woche	25 102 €	50 204 €
	Rebif® 22	3 x 22 μ g / Woche	20 444 €	40 888 €
	Avonex®	1 x 30 μ g / Woche	22 155 €	44 309 €
Interferon β -1b	Extavia®	250 μ g jeden 2. Tag	16 790 €	33 581 €
	Betaferon®	250 μ g jeden 2. Tag	19 431 €	38 861 €
	Plegridy®	125 μ g alle 2 Wochen	22 986 €	45 973 €
Azathioprin		2-3 mg / kg Körpergewicht / Tag	388-573 €	776-1145 €
Dimethyl-fumarat	Tecfidera®	2 x 24 mg / Tag	15 938 €	31 876 €
Glatiramer-acetat	Copaxone®	1 x 20 mg / Tag	18 550 €	37 099 €
Teriflunomid	Aubagio®	2 x 14 mg / Tag	14 406 €	28 812 €
Arzneimittel zur Behandlung von Patienten mit RRMS mit (hoch-)aktiver Erkrankung ¹				
Fingolimod	Gilenya®	1 x 0,5 mg / Tag	22 248 €	44 497 €
Natalizumab	Tysabri®	300 mg alle 4 Wochen	27 993 €	55 985 €

Dosierungen in den Auftitrierungsphasen, die von denen der Erhaltungstherapie abweichen, wurden nicht berücksichtigt. Dosisberechnungen erfolgten mit einer Körperoberfläche von 1,89 m² und einem Gewicht von 76,3 kg (Mikrozensus 2013).

Kostenberechnung auf Basis der größten verfügbaren Packung bzw. Festbetrag; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden nicht berücksichtigt.

Stand Lauer Taxe 15.09.2015

☒ Wirkungen

Alemtuzumab ist ein rekombinanter, humanisierter monoklonaler Antikörper, der sich gegen das 21- bis 28-kD-Glykoprotein CD52 auf der Zelloberfläche richtet. Alemtuzumab bindet an CD52, ein Antigen auf der Zelloberfläche, das in hohen Konzentrationen auf T-Lymphozyten (CD3+) und B-Lymphozyten (CD19+) und in niedrigen Konzentrationen auf natürlichen Killerzellen, Monozyten und Makrophagen

¹ Aufgrund seines 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.

vorkommt. Alemtuzumab wirkt durch antikörperabhängige, zellvermittelte Zytolyse und komplementvermittelte Lyse nach Zelloberflächenbindung an T- und B-Lymphozyten. Der Mechanismus, durch den Alemtuzumab seine therapeutischen Wirkungen bei MS entfaltet, ist noch nicht vollständig aufgeklärt.

☒ **Wirksamkeit**

Der öffentliche Bewertungsbericht der europäischen Zulassungsbehörde (EPAR) nennt zwei Hauptstudien. Es wurde eine Studie bei nichtvorbehandelten Patienten (Studie 323 – Cohen) und eine weitere bei vorbehandelten Patienten (Studie 324 – Coles) durchgeführt. Der EDSS-Wert (Expanded Disability Status Scale) lag bei nichtvorbehandelten zwischen 0,0 und 3,0 und bei den vorbehandelten Patienten zwischen 0,0 und 5,0. In beiden Studien wurde mit Interferon beta-1a (Rebif) 44 µg dreimal pro Woche verglichen. Alemtuzumab wurde in der zugelassenen Dosis von 12 mg und in einem weiteren Arm mit der nicht zugelassenen Dosis von 24 mg verabreicht. Die Randomisierung erfolgte für die zugelassene Dosis jeweils 2:1. Die co-primären Endpunkte waren in beiden Untersuchungen

- Schubrate und
- SAD (Sustained Accumulation of Disability, definiert als mindestens sechs Monate anhaltende Zunahme um mindestens 1 EDSS-Punkt bzw. um 1,5 Punkte, wenn der Ausgangswert 0 Punkte war.).

Die Studien erreichten den primären Endpunkt nach einer Beobachtung von 2 Jahren, wenn wenigstens eine der folgenden Bedingungen erreicht wird: Das Maximum der 2 p-Werte ist ≤ 0.05 (nicht erfüllt); das Minimum eines der 2 p Werte ist ≤ 0.025 . Die Patienten und behandelnde Ärzte waren nicht verblindet. Die Endpunkte wurden verblindet erhoben.

Tabelle 2: Die Ergebnisse klinischer Endpunkte

Klinische Endpunkte	Nichtvorbehandelte Patienten (CAMMS 323)		Vorbehandelte Patienten (CAMMS 324)	
	Alemtuzumab 12 mg n=376	INFβ-1a n=187	Alemtuzumab 12 mg n=426	INFβ-1a n=202
Jährliche Schubrate (ARR) (95% KI)	0,18 (0,13; 0,23)	0,39 (0,29; 0,53)	0,26 (0,21; 0,33)	0,52 (0,41; 0,66)
Inzidenzdichteratio (95% KI); Risikosenkung	0,45 (0,32; 0,63); 54,9 (p< 0,0001)		0,51 (0,39; 0,65); 49,4 (p< 0,0001)	
Akkumulation von Behinderung (SAD über 6 Monate bestätigt) (95% KI)	8,0% (5,7; 11,2)	11,1% (7,3; 16,7)	12,7% (9,9; 16,3)	21,1% (15,9; 27,7)
Risikoverhältnis (Hazard Ratio)	0,70 (0,40; 1,23) (p=0,22)		0,58 (0,38; 0,87) (p=0,0084)	
Schubfreie Patienten nach 2 Jahren (95% KI)	77,6% (72,9; 81,6) (p< 0,0001)	58,7% (51,1; 65,5)	65,4% (60,6; 69,7) (p< 0,0001)	46,7% (39,5; 53,5)
Veränderung des EDSS ab Baseline nach 2 Jahren Schätzung (95% KI)	-0,14 (-0,25; -0,02) (p=0,42)	-0,14 (-0,29; -0,01)	-0,17 (-0,29; -0,05) (p< 0,0001)	0,24 (0,07; 0,41)

(Werte modifiziert nach Tabelle 3 der Fachinformation)

Die Schubrate war in beiden Studien signifikant niedriger unter Alemtuzumab im Vergleich zu INF-beta1a. Die Behinderungsprogression ausgedrückt in SAD war unter Alemtuzumab nicht signifikant unterschiedlich bei den therapienaiven Patienten und signifikant geringer in der Studie mit vorbehandelten Patienten. Die Veränderung der EDSS ab Baseline zeigte nach 2 Jahren nur bei den vorbehandelten Patienten als sekundären Endpunkt eine signifikante Veränderung.

Tabelle 3: Abbrüche der randomisierten Patienten

	Nichtvorbehandelte Patienten (CAMMS 323)		Vorbehandelte Patienten (CAMMS 324)	
	SC IFNB-1a (N=195)	Alem 12 mg/day (N=386)	SC IFNB-1a (N=231)	Alem 12 mg/day (N=436)
Randomisierte Patienten	195	386	231	436
Abbruch vor Therapie, n (%)	8 (4,1)	10 (2,6)	29 (12,6)	10 (2,3)
Entscheidung des Prüfarztes	0	0	0	2 (0,5)
Rücknahme durch Patient	7 (3,6)	8 (2,1)	27 (11,7)	7 (1,6)
Anderes	1 (0,5)	2 (0,6)	2 (0,8)	1 (0,2)
Behandelte Patienten, n (%)	187 (95,9)	376 (97,4)	202 (87,4)	435
Vollständige Therapie, n (%)	164 (87,7)	360 (95,7)	158 (78,2)	404 (92,9)
Abbruch der Therapie, n (%)	23 (12,3)	16 (4,3)	44 (21,8)	31 (7,1)
Studie beendet, n (%)	173 (88,7)	367 (95,1)	175 (75,8)	416 (95,4)
Abbruch der Studie, n (%)	22 (11,3)	19 (4,9)	56 (24,2)	20 (4,6)
Adverse Event (AE)	5 (2,6)	1 (0,3)	6 (2,6)	2 (0,5)
Mangelnde Wirksamkeit	2 (1,0)	0	6 (2,6)	0
Entscheidung des Prüfarztes	1 (0,5)	2 (0,5)	3 (1,3)	4 (0,9)
Rücknahme durch Patient	12 (6,2)	12 (3,1)	36 (15,6)	11 (2,5)
/Verweigerung weiterer Therapie				
Tod	0	1 (0,3)	0	1 (0,2)
Protokollverletzung	0	0	1 (0,4)	0
Lost to follow up	0	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,2)
Schwangerschaft	1 (0,5)	0	1 (0,4)	0
Anderes	1 (0,5)	2 (0,5)	2 (0,9)	1 (0,2)

(Tabelle modifiziert nach Medical Review der FDA Seite 88 Tabelle 38 „Sponsor ISE Table 3-3. Subject disposition. Randomized subjects.“)

Mangel der Studien ist, dass zwar die Endpunkterhebung verblindet erfolgte, jedoch die teilnehmenden Patienten und die Prüfarzte unverblindet waren.

Die vollständigen Studienprotokolle der Hauptstudien sind nicht öffentlich zugänglich.

Im Bericht der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA findet sich, dass die Ausgangswerte (Baseline) wie der EDSS-Status nach der Randomisierung und vor Verabreichung der ersten Dosis der Prüfmedikation erhoben wurden. Das Protokoll erlaubte maximal 14 Tage von der Randomisierung bis zum Beginn der Therapie mit der Prüfmedikation, es sei denn während dieser Phase trat ein Schub auf. Dann gab es 2 Optionen für den Therapiebeginn:

1. 30 Tage nach dem Schub oder
2. wenn der Prüfarzt den Krankheitszustand als stabil einschätzt.

Trat eine Infektion auf, wurden die Behandlung und die Baseline-Testung bis zum Abklingen des Infekts verschoben (FDA Clinical Review, 2013).

Um den Effekt der Erhebung der Ausgangswerte nach Randomisierung auf die Ergebnisse zur Verminderung der Progression der Behinderung zu untersuchen, hat die FDA post hoc eine modifizierte Auswertung vorgenommen. Anders als bei der geplanten Auswertung der Studien werden die Werte zum Zeitpunkt des Screening verwendet. Dadurch reduziert sich die Anzahl von SAD-Ereignissen in der IFN-Gruppe in Studie 323 (therapienaive Patienten) um 15 % und in Studie 324 um 12,5 %. Im Gegensatz dazu erhöhen sich die SAD-Ereignisse in der Gruppe der mit Alemtuzumab 12 mg behandelten Patienten um 13,3 % bei therapienaiven Patienten (Studie 323) und um 11,1% bei vorbehandelten Patienten. In der Studie bei vorbehandelten Patienten (Studie 324) ist das Ergebnis der modifizierten Auswertung ebenso wie bei therapienaiven Patienten nicht signifikant (FDA Statistical Review, 2013).

Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse zur Progression der Behinderung bei vorbehandelten Patienten mit Unsicherheit behaftet; zum einen aufgrund der Erhebung der Ausgangswerte nach Randomisierung – und vor dem Hintergrund des offenen Studiendesigns und damit möglicherweise in Kenntnis der Gruppenzuteilung – und zum anderen aufgrund der durch die modifizierte Auswertung aufgezeigten Unterschiede der ermittelten Anzahl der SAD-Ereignisse in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Erhebung der Ausgangswerte.

Tabelle 4: Zusammenfassung der SAD-Ereignisse mit modifizierten Kriterien unter Verwendung des EDSS-Wertes zum Zeitpunkt des Screening

Veränderung der Anzahl der SAD	IFNB-1a	Alemtuzumab 12 mg
Studie 323 (nichtvorbehandelt)		
N	187	376
N (%) SAD - modifiziert	17 (9,09%)	34 (9,04%)
N (%) SAD – Original	20 (10,70%)	30 (7,98%)
Differenz	-3 (15,00%)	4 (13,33%)
Studie 324 (vorbehandelt)		
N	202	426
N (%) SAD – modifiziert	35 (17,33%)	60 (14,09%)
p-Wert Vergleich zu IFNB-1a		0,201
N (%) SAD – Original	40 (19,80%)	54 (12,68%)
p-Wert Vergleich zu IFNB-1a		0,0084
Differenz	-5 (12,5%)	6 (11,11%)

(Tabelle modifiziert aus dem Statistischen Review der FDA, Seite 31 Table 15 Summary of SAD Events under Modified Criteria Using Screening EDSS as Baseline, ohne die Spalte für Alemtuzumab 24 mg.)

Alemtuzumab wurde in direkten Vergleichsstudien ausschließlich gegenüber Interferonen-beta untersucht.

Vergleichsstudien gegenüber anderen Substanzen wie Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat oder Teriflunomid sowie Fingolimod oder Natalizumab liegen nicht vor. Ein Vorteil hinsichtlich positiver Behandlungseffekte ist damit für Alemtuzumab gegenüber diesen Therapiealternativen nicht belegt.

Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Die in den Phase III-Studien erhobenen Nebenwirkungen sind in den Publikationen deskriptiv dargestellt. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass aufgrund der 2:1-Randomisierung jeweils etwa doppelt so viele Patienten mit Alemtuzumab wie mit IFN behandelt wurden.

Infektionen, Nausea, Kopfschmerzen, Rash, Urtikaria, Fieber, Fatigue, Schilddrüsenaffektionen waren in beiden Studien häufiger unter Alemtuzumab, wobei auch schwerwiegende Nebenwirkungen in den Kategorien Infektionen, Schilddrüsenaffektionen sowie Störungen des Blut- und lymphatischen Systems häufiger waren. Grippeähnliche Symptome, Reaktionen an der Injektionsstelle, Lebertoxizität – auch schwerwiegende – und Insomnia traten unter IFN häufiger auf. Auf Grundlage der Publikationen ist ein belastbarer statistischer Vergleich der Nebenwirkungen methodisch nicht möglich, so dass Aussagen zu quantitativen Unterschieden hieraus nicht abgeleitet werden können.

Zu den unter Alemtuzumab aufgetretenen schwerwiegenden Nebenwirkungen 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. Insbesondere aufgrund dieser Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtschau der in den Studien aufgetretenen Nebenwirkungen ein qualitativer Nachteil von Alemtuzumab.

Vergleichsstudien gegenüber anderen Substanzen wie Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat oder Teriflunomid sowie Fingolimod oder Natalizumab liegen nicht vor. Daher kann das Nebenwirkungsprofil von Alemtuzumab nur qualitativ aufgrund der Angaben in der Fachinformation bewertet werden. Dabei zeichnet sich Alemtuzumab durch ausgeprägte, schwere, mitunter lebensbedrohliche und zeitverzögert auftretende Nebenwirkungen aus.

Gemäß Fachinformation sind die häufigsten Nebenwirkungen unter Alemtuzumab, die bei $\geq 20\%$ der Patienten auftreten, Ausschlag, Kopfschmerz, Fieber und Atemwegsinfektionen.

Zu den weiteren Nebenwirkungen gehören unter anderem

- I. Autoimmunität:
 - a. Schilddrüsenerkrankungen,
 - b. Idiopathische thrombozytopenische Purpura,
 - c. Nephropathien,
 - d. Zytopenien,
- II. Infusionsassoziierte Reaktionen und
- III. Infektionen.

Zu Ia) Schilddrüsenerkrankungen

Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen wurden bei schätzungsweise 36% der im Rahmen klinischer MS-Studien mit Alemtuzumab 12 mg behandelten Patienten in den 48 Monaten nach der ersten Exposition mit Alemtuzumab beobachtet. Bei Patienten mit anamnestischen Schilddrüsenerkrankungen war die Inzidenz von Schilddrüsenereignissen, sowohl in der mit Alemtuzumab behandelten Gruppe, als auch in der mit Interferon beta-1a (IFNB-1a) behandelten Gruppe, höher. Patienten mit bestehender Schilddrüsenerkrankung sollte Alemtuzumab nur verabreicht werden, wenn der mögliche Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.

Zu den beobachteten autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen zählten Hyper- bzw. Hypothyreosen.

Vor Beginn der Behandlung und danach alle 3 Monate bis 48 Monate nach der letzten Infusion sollten Schilddrüsenfunktionstests, z. B. eine Bestimmung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH), durchgeführt werden. Nach dieser Zeit sollten

entsprechende Tests auf der Grundlage klinischer Befunde, die eine Schilddrüsenfunktionsstörung nahelegen, durchgeführt werden.

Zu Ib) Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)

Schwerwiegende Ereignisse von ITP wurden bei etwa 1 % der behandelten Patienten in kontrollierten klinischen Studien zu MS beobachtet.

Ein Patient mit MS entwickelte vor der Einführung der Auflage monatlicher Blutuntersuchungen eine ITP, die unerkannt blieb. Der Patient starb an einer Hirnblutung.

ITP trat im Allgemeinen 14 bis 36 Monate nach der ersten Exposition auf.

In der Fachinformation wird empfohlen Patienten daran zu erinnern, auf mögliche Symptome zu achten und ärztliche Hilfe aufzusuchen, wenn Fragen bestehen.

Vor Beginn der Behandlung und danach monatlich bis 48 Monate nach der letzten Infusion sollte ein großes Blutbild mit Differentialblutbild erstellt werden. Danach sollten Untersuchungen durchgeführt werden, wenn die klinischen Befunde auf eine ITP hindeuten. Wenn ein Verdacht auf eine ITP besteht, sollte unverzüglich ein großes Blutbild erstellt werden.

Zu Ic) Nephropathien

Nephropathien, einschließlich Goodpasture-Syndrom (anti-GBM- Glomerulonephritis), wurden bei 0,3% der Patienten in klinischen Studien zu MS beobachtet und traten im Allgemeinen innerhalb von 39 Monaten nach der letzten Verabreichung von Alemtuzumab auf. In klinischen Studien traten 2 Fälle von Goodpasture-Syndrom auf. Beide Fälle waren schwerwiegend, wurden durch die klinische und Laborüberwachung früh erkannt und hatten nach Behandlung einen positiven Ausgang.

Die klinischen Merkmale einer Nephropathie können eine Erhöhung des Kreatinins im Blut, Hämaturie und/oder Proteinurie umfassen. Obwohl dies in klinischen Studien nicht beobachtet wurde, kann eine alveolare Blutung, die sich als Hämoptyse äußert, im Rahmen des Goodpasture-Syndroms auftreten. Da Hämoptysen auch Symptom einer ITP sein können, ist eine entsprechende Differentialdiagnostik erforderlich.

Die Fachinformation empfiehlt Patienten daran zu erinnern, auf mögliche Symptome zu achten und ärztliche Hilfe aufzusuchen, wenn Fragen bestehen. Das Goodpasture-Syndrom kann zu Nierenversagen führen, welches bei zu spät einsetzender Behandlung zu Dialysepflicht führt und/oder eine Transplantation erfordert und nicht behandelt lebensbedrohlich verlaufen kann.

Vor Beginn der Behandlung und danach monatlich bis 48 Monate nach der letzten Infusion sollten die Serum-Kreatinin-Spiegel überwacht werden. Urinuntersuchungen einschließlich Mikroskopie sollten vor Beginn der Behandlung und danach monatlich bis 48 Monate nach der letzten Infusion durchgeführt werden. Bei Beobachtung klinisch signifikanter Veränderungen ausgehend von den Ausgangswerten beim Serum-Kreatinin, bei ungeklärter Hämaturie und/oder Proteinurie sollten unverzüglich weitere

Untersuchungen im Hinblick auf mögliche Nephropathien veranlasst werden, einschließlich einer sofortigen Überweisung an einen Facharzt.

Die frühzeitige Erkennung und Behandlung von Nephropathien können das Risiko nicht erfolgreicher Behandlungsergebnisse senken. Nach diesem Zeitraum sollten Untersuchungen auf der Grundlage von klinischen Befunden, die eine Nephropathie nahelegen, durchgeführt werden.

Das potentielle Risiko, das mit einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Alemtuzumab nach Auftreten von Nephropathien assoziiert ist, ist unbekannt.

zu Id) Zytopenien

Verdachtsfälle autoimmuner Zytopenien, wie etwa Neutropenien, hämolytische Anämien und Panzytopenien, wurden in klinischen MS-Studien selten berichtet.

Wenn das Vorliegen einer Zytopenie bestätigt wird, sollten umgehend entsprechende medizinische Maßnahmen eingeleitet werden, einschließlich der Überweisung an einen Facharzt.

zu II) Infusionsassoziierte Reaktionen (IAR)

Schwerwiegende Reaktionen traten bei 3 % der Patienten auf. Hierzu zählten Fälle von Fieber, Urtikaria, Vorhofflimmern, Übelkeit, Beklemmungsgefühl in der Brust und Hypotonie. Die klinischen Merkmale von anaphylaktischen Reaktionen können den klinischen Merkmalen von infusionsassoziierten Reaktionen ähneln, sind aber in der Regel schwerwiegender und potentiell lebensbedrohlich.

Im Gegensatz zu infusionsassoziierten Reaktionen wurde über anaphylaktische Reaktionen selten berichtet.

Es wird empfohlen, die Patienten vorzubehandeln, um infusionsassoziierte Reaktionen zu lindern. IAR können jedoch bei Patienten trotz Vorbehandlung auftreten.

Eine Überwachung hinsichtlich infusionsassoziierten Reaktionen wird während und für weitere 2 Stunden nach Beendigung der Alemtuzumab-Infusion empfohlen. Falls eine IAR auftritt, muss nach Bedarf eine entsprechende symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Wenn die Infusion nicht gut vertragen wird, kann die Infusionsdauer verlängert werden. Wenn eine schwerwiegende Infusionsreaktion auftritt, sollte der unverzügliche Abbruch der intravenösen Infusion erwogen werden.

Ärzte sollten die kardiologische Anamnese des Patienten kennen, da auch kardiale Symptome wie Tachykardie zu den infusionsassoziierten Reaktionen gehören.

Medikamente und Ausrüstung zur Behandlung anaphylaktischer und/oder schwerwiegender Reaktionen sollten verfügbar sein.

Zu II) Infektionen

Infektionen traten in kontrollierten klinischen Studien zur MS, die bis zu 2 Jahre lang andauerten, bei 71 % der mit Alemtuzumab behandelten Patienten im Vergleich zu 53 % der mit subkutan verabreichtem Interferon Beta-1a [IFNB-1a] (44 µg, 3-mal wöchentlich) behandelten Patienten auf und waren überwiegend von leichtem bis

mittlerem Schweregrad. Infektionen, die häufiger bei mit Alemtuzumab behandelten Patienten als bei mit IFNB-1a behandelten Patienten auftraten, waren Nasopharyngitis, Harnwegsinfektionen, Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis, oraler Herpes, Grippe und Bronchitis. Schwerwiegende Infektionen traten in kontrollierten klinischen Studien zu MS bei 2,7 % der mit Alemtuzumab behandelten Patienten im Vergleich zu 1 % der mit IFNB-1a behandelten Patienten auf.

Schwerwiegende Infektionen mit dem Varizella-Zoster-Virus, einschließlich primärer Varizella-Infektion (Windpocken) und Reaktivierung des Varizella-Zoster-Virus (Herpes Zoster), traten in klinischen Studien häufiger bei mit Alemtuzumab behandelten Patienten (0,3 %) als bei mit IFNB-1a behandelten Patienten (0 %) auf.

Zervikale Infektionen mit dem humanen Papillomavirus (HPV), einschließlich Zervixdysplasie, wurden bei mit Alemtuzumab behandelten Patienten ebenfalls berichtet (2 %). Es wird empfohlen, bei weiblichen Patienten jährlich ein HPV-Screening durchzuführen.

Das Auftreten einer Tuberkulose wurde in kontrollierten klinischen Studien bei mit Alemtuzumab und bei mit IFNB-1a behandelten Patienten berichtet. Eine aktive und latente Tuberkulose wurden bei 0,3 % der mit Alemtuzumab behandelten Patienten berichtet, meistens in endemischen Regionen.

Vor Beginn der Behandlung müssen alle Patienten sowohl auf aktive als auch inaktive (latente) Tuberkulose gemäß den lokalen Richtlinien untersucht werden.

Oberflächliche Pilzinfektionen, insbesondere orale und vaginale Candidosen, traten in kontrollierten klinischen Studien zu MS häufiger bei mit Alemtuzumab behandelten Patienten (12 %) als bei mit IFNB-1a behandelten Patienten (3 %) auf.

Ärzte sollten in Erwägung ziehen, den Beginn der Verabreichung von Alemtuzumab bei Patienten mit aktiver Infektion zu verschieben, bis die Infektion vollständig kontrolliert ist.

Es liegen keine Daten zu einem möglichen Zusammenhang zwischen der Gabe von Alemtuzumab und einer Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV) oder des Hepatitis-C-Virus (HCV) vor, da Patienten mit Anzeichen aktiver oder chronischer Infektionen von den klinischen Studien ausgeschlossen wurden. Es sollte in Erwägung gezogen werden, Patienten mit hohem Risiko für eine HBV- und/oder HCV-Infektion vor Beginn der Behandlung mit Alemtuzumab auf das Vorliegen einer solchen Infektion zu untersuchen. Bei der Verschreibung von Alemtuzumab an Patienten, die als Träger von HBV und/oder HCV identifiziert wurden, ist Vorsicht geboten, da diese Patienten infolge ihres Status ein erhöhtes Risiko tragen, durch eine potentielle Virusreaktivierung irreversible Leberschäden davonzutragen.

Bösartige Neubildungen

Wie bei anderen immunmodulierenden Therapien ist auch bei Aufnahme einer Alemtuzumab-Therapie bei Patienten mit anamnestischen oder noch bestehenden bösartigen Neubildungen Vorsicht geboten. Es ist derzeit nicht bekannt, ob

Alemtuzumab das Risiko für die Entwicklung von bösartigen Schilddrüsenneubildungen erhöht, da eine Schilddrüsen-Autoimmunität selbst ein Risikofaktor für bösartige Schilddrüsenneubildungen sein kann.

Alemtuzumab ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder sonstiger Bestandteile des Arzneimittels sowie bei HIV-Infektion.

Alemtuzumab sollte während der Schwangerschaft nur verabreicht werden, wenn der potentielle Nutzen die potentiellen Risiken für den Fötus überwiegt, da Alemtuzumab die Plazentaschranke überschreiten kann und dadurch ein potentielles Risiko für den Fötus darstellt.

Stillen sollte während einer Behandlungsphase von Alemtuzumab und 4 Monate lang nach der letzten Infusion einer jeden Behandlungsphase unterbrochen werden. Allerdings kann der Nutzen der durch die Muttermilch übertragenen Immunität die Risiken einer potentiellen Exposition gegenüber Alemtuzumab für den gestillten Säugling überwiegen.

Die Serumspiegel von Alemtuzumab waren innerhalb von 30 Tagen nach jeder Behandlungsphase niedrig oder nicht nachweisbar. Daher sollten Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung und 4 Monate lang nach der letzten Infusion eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Da über ein Drittel der Patienten autoimmune Schilddrüsenerkrankungen entwickeln, ist zu beachten, dass eine Schilddrüsenerkrankung ein spezielles Risiko für schwangere Frauen darstellt. Ohne eine Behandlung der Hypothyreose während der Schwangerschaft besteht ein erhöhtes Risiko eines Spontanaborts und fötaler Auswirkungen, wie etwa geistige Retardierung und Zwergwuchs. Bei Müttern mit Basedow-Krankheit können mütterliche Thyreotropin-Rezeptor-Antikörper auf einen in der Entwicklung befindlichen Fötus übertragen werden und eine vorübergehende neonatale Basedow-Krankheit zu Folge haben.

Die Patienten sollten an jedem der ersten 3 Tage einer jeden Behandlungsphase unmittelbar vor der Verabreichung von Alemtuzumab mit Kortikosteroiden vorbehandelt werden. In klinischen Studien wurden die Patienten an den ersten 3 Tagen einer jeden Behandlungsphase mit Alemtuzumab mit 1.000 mg Methylprednisolon vorbehandelt.

Prophylaxen:

a) Antihäpetika

Eine Prophylaxe mit oralen Antihäpetika sollte bei allen Patienten durchgeführt werden. Sie sollte am ersten Tag der jeweiligen Behandlungsphase mit Alemtuzumab beginnen

und mindestens 1 Monat über den Abschluss der Behandlungsphase hinaus fortgeführt werden. In klinischen Studien wurde den Patienten zweimal täglich 200 mg Aciclovir oder ein äquivalentes Arzneimittel verabreicht.

b) Impfstoffe

Es wird empfohlen, dass Patienten, die Impfungen bzw. Impfserien erhalten sollen, diese mindestens 6 Wochen vor Aufnahme der Behandlung erhalten oder abgeschlossen haben sollen. Die Fähigkeit, nach Behandlung mit Alemtuzumab eine Immunantwort auf einen Impfstoff zu entwickeln, wurde nicht untersucht.

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen nach einer Behandlungsphase mit Alemtuzumab wurde nicht formal in kontrollierten klinischen Studien zu MS untersucht. Virale Lebendimpfstoffe sollten nicht an MS-Patienten verabreicht werden, die kürzlich eine Behandlungsphase mit Alemtuzumab erhalten haben.

Varizella-Zoster-Virus-Antikörper-Test/-Impfung

Wie bei allen immunmodulierenden Arzneimitteln sollten Patienten, die keine Windpocken in der Anamnese aufweisen oder nicht gegen das Varizella-Zoster-Virus (VZV) geimpft sind, vor Beginn einer Behandlungsphase mit Alemtuzumab auf Antikörper gegen VZV getestet werden. Eine VZV-Impfung von antikörpernegativen Patienten sollte vor Beginn der Behandlung mit Alemtuzumab in Erwägung gezogen werden. Um die vollständige Wirkung der VZV-Impfung zu ermöglichen, sollte die Behandlung mit Alemtuzumab auf 6 Wochen nach der Impfung verschoben werden.

Laboruntersuchungen

Laboruntersuchungen sollten in regelmäßigen Abständen über 48 Monate nach der letzten Behandlung mit Alemtuzumab durchgeführt werden, um die Patienten hinsichtlich früher Anzeichen einer Autoimmunerkrankung zu überwachen:

- Großes Blutbild mit Differentialblutbild (vor Beginn der Behandlung und danach in monatlichen Abständen)
- Kreatinin-Spiegel im Serum (vor Beginn der Behandlung und danach in monatlichen Abständen)
- Urinanalyse mit Mikroskopie (vor Beginn der Behandlung und danach in monatlichen Abständen)
- ein Schilddrüsenfunktionstest, wie etwa eine Bestimmung des Thyreotropin-Spiegels (vor Beginn der Behandlung und danach alle 3 Monate)

Nach diesem Zeitraum sind bei jedem klinischen Befund, der Nephropathien oder Schilddrüsenerkrankungen nahelegt, weitere Untersuchungen erforderlich.

Ergänzender Hinweis: Die Abpackungen von Alemtuzumab in den Arzneimitteln MabCampath® und Lemtrada® sind unterschiedlich. MabCampath® enthält 30 mg/1 ml in einer Ampulle und wird in 100 ml Infusionslösung aufbereitet mit einer Infusionsdauer

von 2 Stunden und Lemtrada® enthält 12 mg/1,2 ml in einer Ampulle und wird in 100 ml Infusionslösung aufbereitet. Die Infusionsdauer beträgt mindestens 4 Stunden.

Aus Sicherheitsgründen ist nur ein indikationsgerechter Einsatz der Arzneimittel zu vertreten.

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 8. Dezember 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

Vom 8. Dezember 2015

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Verfahrensablauf	4
4. Bewertungsverfahren.....	7
4.1 Bewertungsgrundlage.....	7
4.2 Bewertungsentscheidung.....	9

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 vorliegendem 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 Patienten mit schweren Verläufen entspricht, d. h. insbesondere solchen

- die trotz des Einsatzes der zur Behandlung der RRMS zugelassenen Wirkstoffe IFN, 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

und die für eine Eskalation mit Fingolimod nicht in Frage kommen.

Sollte zwischen einer Therapie mit Alemtuzumab und Natalizumab abgewogen werden ist zu berücksichtigen, dass Alemtuzumab erheblich teurer 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 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 (siehe auch 4.1 Bewertungsgrundlage).

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 Patienten. Die Ergebnisse zur Behinderungsprogression sind aber bei den vorbehandelten 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 Patienten mit Alemtuzumab wie mit IFN behandelt wurden. Für den qualitativen Vergleich von Alemtuzumab mit Interferon werden daher die folgenden Angaben zum Anteil der 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, J.A.; Coles, A.J.; Arnold, D.L. 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. 1819–1828

² Coles, A.J.; Twyman, C.L.; Arnold, D.L. et al.: Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 380 (2012), S. 1829–1839.

³ EMA/CHMP. Assessment report Lemtrada, 27. Juni 2013. Verfügbar unter <http://www.ema.europa.eu/ema/>

⁴ Fachinformation Lemtrada®. Stand Dezember 2013

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 durch ausgeprägte, schwere, 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.

3. 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 Vertretern/Vertreterinnen 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.

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

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme ist ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Uwierstraße 73	53173 Bonn
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 8. Dezember 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

4. Bewertungsverfahren

4.1 Bewertungsgrundlage

Zur Erfassung von relevanten Studien zur Bewertung des Nutzens wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

Literaturrecherche

Datenbanken: EMBASE, MEDLINE®

Anbieter: Ovid

Datum: 27. Februar 2014

Strategie:

- 1 alemtuzumab.mp. (11886)
- 2 Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting (81328)
- 3 1 and 2 (1149)
-)
- 4 Randomized Controlled Trial (734767)
- 5 3 and 4 (42)
- 6 review?.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, px, rx, an, uj] (5097671)
- 7 5 not 6 (24)
- 8 remove duplicates from 7 (20)

Datenbank: EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials

Anbieter: Ovid

Datum: 27. Februar 2014

Strategie:

- 1 alemtuzumab.mp. (154)
- 2 Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting (319)
- 3 1 and 2 (7)

Die Auswahl der Literatur erfolgte nach den im Folgenden dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Ein- und Ausschlusskriterien sollen gewährleisten, dass insbesondere Unterlagen nach 4. Kapitel § 7 Abs. 2 VerfO, die patientenrelevanten Endpunkte widerspiegeln und von hoher methodischer Qualität sind, in die Bewertung einbezogen werden.

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Indikation	RRMS	andere Erkrankungen als RRMS
Studiendesign	randomisierte, kontrollierte, klinische Studien am Menschen	nicht-randomisierte kontrollierte klinische Studien in vitro-Studien Tierexperimentelle Studien
Interventionsgruppe	Therapie mit Alemtuzumab in zugelassener Dosierung	kein Alemtuzumab in der Interventionsgruppe Anwendung von Alemtuzumab in nicht zugelassener Dosierung
Kontrollgruppe	Komparator ist zugelassenes Arzneimittel	anderer Komparator als zugelassenes Arzneimittel
Endpunkte	Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ➤ Schubrate ➤ Behinderung Lebensqualität Endpunkte prädefiniert	andere Endpunkte post hoc definierte Endpunkte
Sprache	englisch, deutsch	andere
	Vollpublikation in einem Journal	

Die systematische Literaturrecherche dient der Erfassung relevanter Studien zur Bewertung des Nutzens von Alemtuzumab. Der Unterausschuss hat die so gefundenen Unterlagen hinsichtlich ihrer Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität geprüft. Es wurden die relevanten Studien Cohen 2012⁵ und Coles 2012⁶ identifiziert, die den oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen.

Gemäß 4. Kapitel § 7 Abs. 1 VerfO erfolgt die Bewertung des therapeutischen Nutzens auch auf Basis der arzneimittelgesetzlichen Zulassung, der Fachinformationen sowie Publikationen von Zulassungsbehörden. Der Therapiehinweis Alemtuzumab basiert neben den o. g. Studien auf dem *European Public Assessment Report (EPAR)* der *European Medicines Agency (EMA)*⁷ und auf der aktuellen Fachinformation des in Deutschland verfügbaren Alemtuzumab-haltigen Arzneimittels Lemtrada®⁸.

⁵ Cohen, J.A.; Coles, A.J.; Arnold, D.L. 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. 1819–1828.

⁶ Coles, A.J.; Twyman, C.L.; Arnold, D.L. et al.: Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 380 (2012), S. 1829–1839.

⁷ EMA/CHMP. Assessment report Lemtrada, 27. Juni 2013. Verfügbar unter <http://www.ema.europa.eu/ema/>, letzter Zugriff am 6. Oktober 2015

⁸ Fachinformation Lemtrada®. Stand Dezember 2013

4.2 Bewertungsentscheidung

Der Unterausschuss hat die Unterlagen gemäß 4. Kapitel § 7 Abs. 1 VerfO bewertet und in folgendem Therapiehinweis zu Alemtuzumab umgesetzt.

Beschlüsse zur Arzneimittel-Richtlinie/ Anlage IV

Therapiehinweise nach § 17, Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie

Alemtuzumab
(z. B. Lemtrada®)

Beschluss vom:
In Kraft getreten am:
BAz AT TT.MM.JJJJ V

Indikation

Am 12. September 2013 wurde Alemtuzumab mit dem Handelsnamen Lemtrada® zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.

Die Anwendung von Alemtuzumab wird nicht empfohlen bei Patienten, die keine aktive Erkrankung aufweisen oder unter der aktuellen Therapie stabil sind.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Die Einleitung und die Überwachung der Behandlung mit Alemtuzumab sollten durch einen in der Behandlung von Patienten mit Multipler Sklerose (MS) erfahrenen Neurologen oder Nervenarzt erfolgen. Es sollten zudem Fachpersonal und Geräte zur Verfügung stehen, die geeignet sind, die häufigsten Nebenwirkungen, insbesondere Autoimmunerkrankungen und Infektionen, rechtzeitig zu erkennen und zu beherrschen. Medikamente und Ausrüstung zur Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen und/oder anaphylaktischen Reaktionen sollten verfügbar sein.

Wegen der notwendigen Nachbeobachtung der Patienten (bis 48 Monate nach der letzten Infusion), ist bei Einleitung der Therapie mit Alemtuzumab die ärztliche Nachbeobachtung durch den die Therapie beginnenden Arzt ggf. in Abstimmung mit dem die weitere Nachbehandlung durchführenden Neurologen oder Nervenarzt sicher zu stellen. Die erstmalige Verordnung setzt eine Prognose des aktuell betreuenden und des die weitere Nachbehandlung durchführenden Neurologen oder Nervenarztes voraus, dass der Versicherte hierzu in der Lage und bereit ist.

Vor der Behandlung müssen die Patienten über

- die Risiken und den Nutzen der Behandlung, sowie
- die Notwendigkeit einer 48-monatigen Nachbeobachtung nach der letzten Alemtuzumab-Infusion,

aufgeklärt werden.

Mit Alemtuzumab behandelten Patienten müssen

- die Packungsbeilage,
- die Patientenkarte und
- der Leitfaden für Patienten

ausgehändigt werden.

Die intravenösen Infusionen sollen über einen Zeitraum von etwa 4 Stunden verabreicht werden und eine Überwachung hinsichtlich infusionsassoziierter Reaktionen wird während und für weitere 2 Stunden nach Beendigung der Alemtuzumab-Infusion empfohlen.

Direkte, aktiv kontrollierte Vergleichsstudien liegen für Alemtuzumab ausschließlich gegenüber Interferonen-beta-1a vor. In den vergleichenden Phase-III-Studien 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 Patienten.

Die Ergebnisse zur Behinderungsprogression sind aber bei den vorbehandelten Patienten aufgrund der Erhebung von Ausgangswerten nach Randomisierung mit Unsicherheit behaftet.

Im Vergleich zur Therapie mit Interferonen (IFN) zeigten sich vermehrt ihrer Art nach schwere, auch zeitverzögert nach der Behandlung auftretende Nebenwirkungen, woraus sich die Notwendigkeit einer 48-monatigen Nachbeobachtung ergibt.

In der Gesamtbewertung ist die Verringerung der Schubrate abzuwägen gegen die häufigen und teilweise schweren Nebenwirkungen. Wegen dieser schweren, potentiell auch tödlich verlaufenden Nebenwirkungen insbesondere autoimmuner Art, die teilweise auch mit deutlicher zeitlicher Verzögerung nach der Gabe auftreten, ist bei der Abwägung der Therapieoptionen auch der individuelle Verlauf der Erkrankung des Patienten und eine bereits bestehende Behinderung einzubeziehen. Bei nicht schweren Verläufen ist Alemtuzumab in der Regel nicht die Therapie der Wahl.

Direkte Vergleichsstudien gegenüber anderen zugelassenen Therapiealternativen wie Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat, oder Teriflunomid sowie Fingolimod oder Natalizumab liegen nicht vor. Vorteile zu positiven Behandlungseffekten von Alemtuzumab gegenüber diesen Therapiealternativen sind damit nicht belegt.

Dabei ist der Einsatz von Alemtuzumab aufgrund der mit der Anwendung verbundenen Nebenwirkungen – und der Notwendigkeit einer langen Nachbeobachtungszeit – gegenüber den weiteren zur Behandlung der RRMS zugelassenen Arzneimitteln besonders kritisch abzuwägen. Darüber hinaus sind im Vergleich zu anderen zur Behandlung der RRMS zugelassenen Wirkstoffen bei Anwendung von Alemtuzumab mehr prophylaktische Maßnahmen (Arzneimittel, Impfungen) sowie die Therapie begleitende Laboruntersuchungen erforderlich.

Die Anwendung von Alemtuzumab ist gemäß Zulassung auf 2 Behandlungsphasen in 2 Jahren begrenzt. Unklar bleibt dabei, wie Patienten bei weiterhin aktiver Erkrankung weiterbehandelt werden können.

Der Einsatz von Alemtuzumab entspricht damit einer wirtschaftlichen Verordnungsweise bei Patienten mit schweren Verläufen d. h., insbesondere solchen

- die trotz des Einsatzes der zur Behandlung der RRMS zugelassenen Wirkstoffe IFN, 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

und die für eine Eskalation mit Fingolimod nicht in Frage kommen.

Sollte zwischen einer Therapie mit Alemtuzumab und Natalizumab abgewogen werden ist zu berücksichtigen, dass Alemtuzumab erheblich teurer ist.

☒ Kosten

Tabelle 1: Kosten der zur Behandlung der RRMS zugelassenen Arzneimittel

Wirkstoff	Arzneimittel	Dosierung	1-Jahres-therapie-kosten	2-Jahres-therapie-kosten
Alemtuzumab	Lemtrada®	1. Jahr: 5 x 12 mg / Jahr 2. Jahr: 3 x 12 mg / Jahr	1. Jahr: 53 268 € 2. Jahr: 31 961 €	85 228 €
Arzneimittel zur Behandlung von Patienten mit RRMS				
Interferon β-1a	Rebif® 44	3 x 44 µg / Woche	25 102 €	50 204 €
	Rebif® 22	3 x 22 µg / Woche	20 444 €	40 888 €
	Avonex®	1 x 30 µg / Woche	22 155 €	44 309 €
Interferon β-1b	Extavia®	250 µg jeden 2. Tag	16 790 €	33 581 €
	Betaferon®	250 µg jeden 2. Tag	19 431 €	38 861 €
	Plegridy®	125 µg alle 2 Wochen	22 986 €	45 973 €
Azathioprin		2-3 mg / kg Körpergewicht / Tag	388-573 €	776-1145 €
Dimethyl-fumarat	Tecfidera®	2 x 24 mg / Tag	15 938 €	31 876 €
Glatiramer-acetat	Copaxone®	1 x 20 mg / Tag	18 550 €	37 099 €
Teriflunomid	Aubagio®	2 x 14 mg / Tag	14 406 €	28 812 €
Arzneimittel zur Behandlung von Patienten mit RRMS mit (hoch-)aktiver Erkrankung ⁹				
Fingolimod	Gilenya®	1 x 0,5 mg / Tag	22 248 €	44 497 €
Natalizumab	Tysabri®	300 mg alle 4 Wochen	27 993 €	55 985 €

Dosierungen in den Auftitrationsphasen, die von denen der Erhaltungstherapie abweichen, wurden nicht berücksichtigt. Dosisberechnungen erfolgten mit einer Körperoberfläche von 1,89 m² und einem Gewicht von 76,3 kg (Mikrozensus 2013).

Kostenberechnung auf Basis der größten verfügbaren Packung bzw. Festbetrag; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden nicht berücksichtigt.

Stand Lauer Taxe 15.09.2015

☒ Wirkungen

Alemtuzumab ist ein rekombinanter, humanisierter monoklonaler Antikörper, der sich gegen das 21- bis 28-kD-Glykoprotein CD52 auf der Zelloberfläche richtet. Alemtuzumab bindet an CD52, ein Antigen auf der Zelloberfläche, das in hohen Konzentrationen auf T-Lymphozyten (CD3+) und B-Lymphozyten (CD19+) und in niedrigen Konzentrationen auf natürlichen Killerzellen, Monozyten und Makrophagen

⁹ Aufgrund seines 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.

vorkommt. Alemtuzumab wirkt durch antikörperabhängige, zellvermittelte Zytolyse und komplementvermittelte Lyse nach Zelloberflächenbindung an T- und B-Lymphozyten. Der Mechanismus, durch den Alemtuzumab seine therapeutischen Wirkungen bei MS entfaltet, ist noch nicht vollständig aufgeklärt.

Wirksamkeit

Der öffentliche Bewertungsbericht der europäischen Zulassungsbehörde (EPAR) nennt zwei Hauptstudien. Es wurde eine Studie bei nichtvorbehandelten Patienten (Studie 323 – Cohen) und eine weitere bei vorbehandelten Patienten (Studie 324 – Coles) durchgeführt. Der EDSS-Wert (Expanded Disability Status Scale) lag bei nichtvorbehandelten zwischen 0,0 und 3,0 und bei den vorbehandelten Patienten zwischen 0,0 und 5,0. In beiden Studien wurde mit Interferon beta-1a (Rebif) 44 µg dreimal pro Woche verglichen. Alemtuzumab wurde in der zugelassenen Dosis von 12 mg und in einem weiteren Arm mit der nicht zugelassenen Dosis von 24 mg verabreicht. Die Randomisierung erfolgte für die zugelassene Dosis jeweils 2:1. Die co-primären Endpunkte waren in beiden Untersuchungen

- Schubrate und
- SAD (Sustained Accumulation of Disability, definiert als mindestens sechs Monate anhaltende Zunahme um mindestens 1 EDSS-Punkt bzw. um 1,5 Punkte, wenn der Ausgangswert 0 Punkte war.).

Die Studien erreichten den primären Endpunkt nach einer Beobachtung von 2 Jahren, wenn wenigstens eine der folgenden Bedingungen erreicht wird: Das Maximum der 2 p-Werte ist ≤ 0.05 (nicht erfüllt); das Minimum eines der 2 p Werte ist ≤ 0.025 . Die Patienten und behandelnde Ärzte waren nicht verblindet. Die Endpunkte wurden verblindet erhoben.

Tabelle 2: Die Ergebnisse klinischer Endpunkte

Klinische Endpunkte	Nichtvorbehandelte Patienten (CAMMS 323)		Vorbehandelte Patienten (CAMMS 324)	
	Alemtuzumab 12 mg n=376	INFβ-1a n=187	Alemtuzumab 12 mg n=426	INFβ-1a n=202
Jährliche Schubrate (ARR) (95% KI)	0,18 (0,13; 0,23)	0,39 (0,29; 0,53)	0,26 (0,21; 0,33)	0,52 (0,41; 0,66)
Inzidenzdichteteratio (95% KI); Risikosenkung	0,45 (0,32; 0,63); 54,9 (p< 0,0001)		0,51 (0,39; 0,65); 49,4 (p< 0,0001)	
Akkumulation von Behinderung (SAD über 6 Monate bestätigt) (95% KI)	8,0% (5,7; 11,2)	11,1% (7,3; 16,7)	12,7% (9,9; 16,3)	21,1% (15,9; 27,7)
Risikoverhältnis (Hazard Ratio)	0,70 (0,40; 1,23) (p=0,22)		0,58 (0,38; 0,87) (p=0,0084)	
Schubfreie Patienten nach 2 Jahren (95% KI)	77,6% (72,9; 81,6) (p< 0,0001)	58,7% (51,1; 65,5)	65,4% (60,6; 69,7) (p< 0,0001)	46,7% (39,5; 53,5)
Veränderung des EDSS ab Baseline nach 2 Jahren Schätzung (95% KI)	-0,14 (-0,25; -0,02) (p=0,42)	-0,14 (-0,29; -0,01)	-0,17 (-0,29; -0,05) (p< 0,0001)	0,24 (0,07; 0,41)

(Werte modifiziert nach Tabelle 3 der Fachinformation)

Die Schubrate war in beiden Studien signifikant niedriger unter Alemtuzumab im Vergleich zu INF-beta1a. Die Behinderungsprogression ausgedrückt in SAD war unter Alemtuzumab nicht signifikant unterschiedlich bei den therapienaiven Patienten und signifikant geringer in der Studie mit vorbehandelten Patienten. Die Veränderung der EDSS ab Baseline zeigte nach 2 Jahren nur bei den vorbehandelten Patienten als sekundären Endpunkt eine signifikante Veränderung.

Tabelle 3: Abbrüche der randomisierten Patienten

	Nichtvorbehandelte Patienten (CAMMS 323)		Vorbehandelte Patienten (CAMMS 324)	
	SC IFNB-1a (N=195)	Alem 12 mg/day (N=386)	SC IFNB-1a (N=231)	Alem 12 mg/day (N=436)
Randomisierte Patienten	195	386	231	436
Abbruch vor Therapie, n (%)	8 (4,1)	10 (2,6)	29 (12,6)	10 (2,3)
Entscheidung des Prüfarztes	0	0	0	2 (0,5)
Rücknahme durch Patient	7 (3,6)	8 (2,1)	27 (11,7)	7 (1,6)
Anderes	1 (0,5)	2 (0,6)	2 (0,8)	1 (0,2)
Behandelte Patienten, n (%)	187 (95,9)	376 (97,4)	202 (87,4)	435
Vollständige Therapie, n (%)	164 (87,7)	360 (95,7)	158 (78,2)	404 (92,9)
Abbruch der Therapie, n (%)	23 (12,3)	16 (4,3)	44 (21,8)	31 (7,1)
Studie beendet, n (%)	173 (88,7)	367 (95,1)	175 (75,8)	416 (95,4)
Abbruch der Studie, n (%)	22 (11,3)	19 (4,9)	56 (24,2)	20 (4,6)
Adverse Event (AE)	5 (2,6)	1 (0,3)	6 (2,6)	2 (0,5)
Mangelnde Wirksamkeit	2 (1,0)	0	6 (2,6)	0
Entscheidung des Prüfarztes	1 (0,5)	2 (0,5)	3 (1,3)	4 (0,9)
Rücknahme durch Patient /Verweigerung weiterer Therapie	12 (6,2)	12 (3,1)	36 (15,6)	11 (2,5)
Tod	0	1 (0,3)	0	1 (0,2)
Protokollverletzung	0	0	1 (0,4)	0
Lost to follow up	0	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,2)
Schwangerschaft	1 (0,5)	0	1 (0,4)	0
Anderes	1 (0,5)	2 (0,5)	2 (0,9)	1 (0,2)

(Tabelle modifiziert nach Medical Review der FDA Seite 88 Tabelle 38 „Sponsor ISE Table 3-3. Subject disposition. Randomized subjects.“)

Mangel der Studien ist, dass zwar die Endpunkterhebung verblindet erfolgte, jedoch die teilnehmenden Patienten und die Prüfarzte unverblindet waren.

Die vollständigen Studienprotokolle der Hauptstudien sind nicht öffentlich zugänglich.

Im Bericht der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA findet sich, dass die Ausgangswerte (Baseline) wie der EDSS-Status nach der Randomisierung und vor Verabreichung der ersten Dosis der Prüfmedikation erhoben wurden. Das Protokoll erlaubte maximal 14 Tage von der Randomisierung bis zum Beginn der Therapie mit der Prüfmedikation, es sei denn während dieser Phase trat ein Schub auf. Dann gab es 2 Optionen für den Therapiebeginn:

1. 30 Tage nach dem Schub oder
2. wenn der Prüfarzt den Krankheitszustand als stabil einschätzt.

Trat eine Infektion auf, wurden die Behandlung und die Baseline-Testung bis zum Abklingen des Infekts verschoben (FDA Clinical Review, 2013).

Um den Effekt der Erhebung der Ausgangswerte nach Randomisierung auf die Ergebnisse zur Verminderung der Progression der Behinderung zu untersuchen, hat die FDA post hoc eine modifizierte Auswertung vorgenommen. Anders als bei der geplanten Auswertung der Studien werden die Werte zum Zeitpunkt des Screening verwendet. Dadurch reduziert sich die Anzahl von SAD-Ereignissen in der IFN-Gruppe in Studie 323 (therapienaive Patienten) um 15 % und in Studie 324 um 12,5 %. Im Gegensatz dazu erhöhen sich die SAD-Ereignisse in der Gruppe der mit Alemtuzumab 12 mg behandelten Patienten um 13,3 % bei therapienaiven Patienten (Studie 323) und um 11,1% bei vorbehandelten Patienten. In der Studie bei vorbehandelten Patienten (Studie 324) ist das Ergebnis der modifizierten Auswertung ebenso wie bei therapienaiven Patienten nicht signifikant (FDA Statistical Review, 2013).

Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse zur Progression der Behinderung bei vorbehandelten Patienten mit Unsicherheit behaftet; zum einen aufgrund der Erhebung der Ausgangswerte nach Randomisierung – und vor dem Hintergrund des offenen Studiendesigns und damit möglicherweise in Kenntnis der Gruppenzuteilung – und zum anderen aufgrund der durch die modifizierte Auswertung aufgezeigten Unterschiede der ermittelten Anzahl der SAD-Ereignisse in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Erhebung der Ausgangswerte.

Tabelle 4: Zusammenfassung der SAD-Ereignisse mit modifizierten Kriterien unter Verwendung des EDSS-Wertes zum Zeitpunkt des Screening

Veränderung der Anzahl der SAD	IFNB-1a	Alemtuzumab 12 mg
Studie 323 (nichtvorbehandelt)		
N	187	376
N (%) SAD - modifiziert	17 (9,09%)	34 (9,04%)
N (%) SAD – Original	20 (10,70%)	30 (7,98%)
Differenz	-3 (15,00%)	4 (13,33%)
Studie 324 (vorbehandelt)		
N	202	426
N (%) SAD – modifiziert	35 (17,33%)	60 (14,09%)
p-Wert Vergleich zu IFNB-1a		0,201
N (%) SAD – Original	40 (19,80%)	54 (12,68%)
p-Wert Vergleich zu IFNB-1a		0,0084
Differenz	-5 (12,5%)	6 (11,11%)

(Tabelle modifiziert aus dem Statistischen Review der FDA, Seite 31 Table 15 Summary of SAD Events under Modified Criteria Using Screening EDSS as Baseline, ohne die Spalte für Alemtuzumab 24 mg.)

Alemtuzumab wurde in direkten Vergleichsstudien ausschließlich gegenüber Interferonen-beta untersucht.

Vergleichsstudien gegenüber anderen Substanzen wie Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat oder Teriflunomid sowie Fingolimod oder Natalizumab liegen nicht vor. Ein Vorteil hinsichtlich positiver Behandlungseffekte ist damit für Alemtuzumab gegenüber diesen Therapiealternativen nicht belegt.

Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Die in den Phase III-Studien erhobenen Nebenwirkungen sind in den Publikationen deskriptiv dargestellt. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass aufgrund der 2:1-Randomisierung jeweils etwa doppelt so viele Patienten mit Alemtuzumab wie mit IFN behandelt wurden.

Infektionen, Nausea, Kopfschmerzen, Rash, Urtikaria, Fieber, Fatigue, Schilddrüsenaffektionen waren in beiden Studien häufiger unter Alemtuzumab, wobei auch schwerwiegende Nebenwirkungen in den Kategorien Infektionen, Schilddrüsenaffektionen sowie Störungen des Blut- und lymphatischen Systems häufiger waren. Grippeähnliche Symptome, Reaktionen an der Injektionsstelle, Lebertoxizität – auch schwerwiegende – und Insomnia traten unter IFN häufiger auf. Auf Grundlage der Publikationen ist ein belastbarer statistischer Vergleich der Nebenwirkungen methodisch nicht möglich, so dass Aussagen zu quantitativen Unterschieden hieraus nicht abgeleitet werden können.

Zu den unter Alemtuzumab aufgetretenen schwerwiegenden Nebenwirkungen 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. Insbesondere aufgrund dieser Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtschau der in den Studien aufgetretenen Nebenwirkungen ein qualitativer Nachteil von Alemtuzumab.

Vergleichsstudien gegenüber anderen Substanzen wie Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat oder Teriflunomid sowie Fingolimod oder Natalizumab liegen nicht vor. Daher kann das Nebenwirkungsprofil von Alemtuzumab nur qualitativ aufgrund der Angaben in der Fachinformation bewertet werden. Dabei zeichnet sich Alemtuzumab durch ausgeprägte, schwere, mitunter lebensbedrohliche und zeitverzögert auftretende Nebenwirkungen aus.

Gemäß Fachinformation sind die häufigsten Nebenwirkungen unter Alemtuzumab, die bei $\geq 20\%$ der Patienten auftreten, Ausschlag, Kopfschmerz, Fieber und Atemwegsinfektionen.

Zu den weiteren Nebenwirkungen gehören unter anderem

- I. Autoimmunität:
 - a. Schilddrüsenerkrankungen,
 - b. Idiopathische thrombozytopenische Purpura,
 - c. Nephropathien,
 - d. Zytopenien,
- II. Infusionsassoziierte Reaktionen und
- III. Infektionen.

Zu Ia) Schilddrüsenerkrankungen

Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen wurden bei schätzungsweise 36% der im Rahmen klinischer MS-Studien mit Alemtuzumab 12 mg behandelten Patienten in den 48 Monaten nach der ersten Exposition mit Alemtuzumab beobachtet. Bei Patienten mit anamnestischen Schilddrüsenerkrankungen war die Inzidenz von Schilddrüsenereignissen, sowohl in der mit Alemtuzumab behandelten Gruppe, als auch in der mit Interferon beta-1a (IFNB-1a) behandelten Gruppe, höher. Patienten mit bestehender Schilddrüsenerkrankung sollte Alemtuzumab nur verabreicht werden, wenn der mögliche Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.

Zu den beobachteten autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen zählten Hyper- bzw. Hypothyreosen.

Vor Beginn der Behandlung und danach alle 3 Monate bis 48 Monate nach der letzten Infusion sollten Schilddrüsenfunktionstests, z. B. eine Bestimmung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH), durchgeführt werden. Nach dieser Zeit sollten

entsprechende Tests auf der Grundlage klinischer Befunde, die eine Schilddrüsenfunktionsstörung nahelegen, durchgeführt werden.

Zu Ib) Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)

Schwerwiegende Ereignisse von ITP wurden bei etwa 1 % der behandelten Patienten in kontrollierten klinischen Studien zu MS beobachtet.

Ein Patient mit MS entwickelte vor der Einführung der Auflage monatlicher Blutuntersuchungen eine ITP, die unerkannt blieb. Der Patient starb an einer Hirnblutung.

ITP trat im Allgemeinen 14 bis 36 Monate nach der ersten Exposition auf.

In der Fachinformation wird empfohlen Patienten daran zu erinnern, auf mögliche Symptome zu achten und ärztliche Hilfe aufzusuchen, wenn Fragen bestehen.

Vor Beginn der Behandlung und danach monatlich bis 48 Monate nach der letzten Infusion sollte ein großes Blutbild mit Differentialblutbild erstellt werden. Danach sollten Untersuchungen durchgeführt werden, wenn die klinischen Befunde auf eine ITP hindeuten. Wenn ein Verdacht auf eine ITP besteht, sollte unverzüglich ein großes Blutbild erstellt werden.

Zu Ic) Nephropathien

Nephropathien, einschließlich Goodpasture-Syndrom (anti-GBM- Glomerulonephritis), wurden bei 0,3% der Patienten in klinischen Studien zu MS beobachtet und traten im Allgemeinen innerhalb von 39 Monaten nach der letzten Verabreichung von Alemtuzumab auf. In klinischen Studien traten 2 Fälle von Goodpasture-Syndrom auf. Beide Fälle waren schwerwiegend, wurden durch die klinische und Laborüberwachung früh erkannt und hatten nach Behandlung einen positiven Ausgang.

Die klinischen Merkmale einer Nephropathie können eine Erhöhung des Kreatinins im Blut, Hämaturie und/oder Proteinurie umfassen. Obwohl dies in klinischen Studien nicht beobachtet wurde, kann eine alveolare Blutung, die sich als Hämoptyse äußert, im Rahmen des Goodpasture-Syndroms auftreten. Da Hämoptysen auch Symptom einer ITP sein können, ist eine entsprechende Differentialdiagnostik erforderlich.

Die Fachinformation empfiehlt Patienten daran zu erinnern, auf mögliche Symptome zu achten und ärztliche Hilfe aufzusuchen, wenn Fragen bestehen. Das Goodpasture-Syndrom kann zu Nierenversagen führen, welches bei zu spät einsetzender Behandlung zu Dialysepflicht führt und/oder eine Transplantation erfordert und nicht behandelt lebensbedrohlich verlaufen kann.

Vor Beginn der Behandlung und danach monatlich bis 48 Monate nach der letzten Infusion sollten die Serum-Kreatinin-Spiegel überwacht werden. Urinuntersuchungen einschließlich Mikroskopie sollten vor Beginn der Behandlung und danach monatlich bis 48 Monate nach der letzten Infusion durchgeführt werden. Bei Beobachtung klinisch signifikanter Veränderungen ausgehend von den Ausgangswerten beim Serum-Kreatinin, bei ungeklärter Hämaturie und/oder Proteinurie sollten unverzüglich weitere

Untersuchungen im Hinblick auf mögliche Nephropathien veranlasst werden, einschließlich einer sofortigen Überweisung an einen Facharzt.

Die frühzeitige Erkennung und Behandlung von Nephropathien können das Risiko nicht erfolgreicher Behandlungsergebnisse senken. Nach diesem Zeitraum sollten Untersuchungen auf der Grundlage von klinischen Befunden, die eine Nephropathie nahelegen, durchgeführt werden.

Das potentielle Risiko, das mit einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Alemtuzumab nach Auftreten von Nephropathien assoziiert ist, ist unbekannt.

zu Id) Zytopenien

Verdachtsfälle autoimmuner Zytopenien, wie etwa Neutropenien, hämolytische Anämien und Panzytopenien, wurden in klinischen MS-Studien selten berichtet.

Wenn das Vorliegen einer Zytopenie bestätigt wird, sollten umgehend entsprechende medizinische Maßnahmen eingeleitet werden, einschließlich der Überweisung an einen Facharzt.

zu II) Infusionsassoziierte Reaktionen (IAR)

Schwerwiegende Reaktionen traten bei 3 % der Patienten auf. Hierzu zählten Fälle von Fieber, Urtikaria, Vorhofflimmern, Übelkeit, Beklemmungsgefühl in der Brust und Hypotonie. Die klinischen Merkmale von anaphylaktischen Reaktionen können den klinischen Merkmalen von infusionsassoziierten Reaktionen ähneln, sind aber in der Regel schwerwiegender und potentiell lebensbedrohlich.

Im Gegensatz zu infusionsassoziierten Reaktionen wurde über anaphylaktische Reaktionen selten berichtet.

Es wird empfohlen, die Patienten vorzubehandeln, um infusionsassoziierte Reaktionen zu lindern. IAR können jedoch bei Patienten trotz Vorbehandlung auftreten.

Eine Überwachung hinsichtlich infusionsassoziiertter Reaktionen wird während und für weitere 2 Stunden nach Beendigung der Alemtuzumab-Infusion empfohlen. Falls eine IAR auftritt, muss nach Bedarf eine entsprechende symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Wenn die Infusion nicht gut vertragen wird, kann die Infusionsdauer verlängert werden. Wenn eine schwerwiegende Infusionsreaktion auftritt, sollte der unverzügliche Abbruch der intravenösen Infusion erwogen werden.

Ärzte sollten die kardiologische Anamnese des Patienten kennen, da auch kardiale Symptome wie Tachykardie zu den infusionsassoziierten Reaktionen gehören.

Medikamente und Ausrüstung zur Behandlung anaphylaktischer und/oder schwerwiegender Reaktionen sollten verfügbar sein.

Zu II) Infektionen

Infektionen traten in kontrollierten klinischen Studien zur MS, die bis zu 2 Jahre lang andauerten, bei 71 % der mit Alemtuzumab behandelten Patienten im Vergleich zu 53 % der mit subkutan verabreichtem Interferon Beta-1a [IFNB-1a] (44 µg, 3-mal wöchentlich) behandelten Patienten auf und waren überwiegend von leichtem bis

mittlerem Schweregrad. Infektionen, die häufiger bei mit Alemtuzumab behandelten Patienten als bei mit IFNB-1a behandelten Patienten auftraten, waren Nasopharyngitis, Harnwegsinfektionen, Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis, oraler Herpes, Grippe und Bronchitis. Schwerwiegende Infektionen traten in kontrollierten klinischen Studien zu MS bei 2,7 % der mit Alemtuzumab behandelten Patienten im Vergleich zu 1 % der mit IFNB-1a behandelten Patienten auf.

Schwerwiegende Infektionen mit dem Varizella-Zoster-Virus, einschließlich primärer Varizella-Infektion (Windpocken) und Reaktivierung des Varizella-Zoster-Virus (Herpes Zoster), traten in klinischen Studien häufiger bei mit Alemtuzumab behandelten Patienten (0,3 %) als bei mit IFNB-1a behandelten Patienten (0 %) auf.

Zervikale Infektionen mit dem humanen Papillomavirus (HPV), einschließlich Zervixdysplasie, wurden bei mit Alemtuzumab behandelten Patienten ebenfalls berichtet (2 %). Es wird empfohlen, bei weiblichen Patienten jährlich ein HPV-Screening durchzuführen.

Das Auftreten einer Tuberkulose wurde in kontrollierten klinischen Studien bei mit Alemtuzumab und bei mit IFNB-1a behandelten Patienten berichtet. Eine aktive und latente Tuberkulose wurden bei 0,3 % der mit Alemtuzumab behandelten Patienten berichtet, meistens in endemischen Regionen.

Vor Beginn der Behandlung müssen alle Patienten sowohl auf aktive als auch inaktive (latente) Tuberkulose gemäß den lokalen Richtlinien untersucht werden.

Oberflächliche Pilzinfektionen, insbesondere orale und vaginale Candidosen, traten in kontrollierten klinischen Studien zu MS häufiger bei mit Alemtuzumab behandelten Patienten (12 %) als bei mit IFNB-1a behandelten Patienten (3 %) auf.

Ärzte sollten in Erwägung ziehen, den Beginn der Verabreichung von Alemtuzumab bei Patienten mit aktiver Infektion zu verschieben, bis die Infektion vollständig kontrolliert ist.

Es liegen keine Daten zu einem möglichen Zusammenhang zwischen der Gabe von Alemtuzumab und einer Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV) oder des Hepatitis-C-Virus (HCV) vor, da Patienten mit Anzeichen aktiver oder chronischer Infektionen von den klinischen Studien ausgeschlossen wurden. Es sollte in Erwägung gezogen werden, Patienten mit hohem Risiko für eine HBV- und/oder HCV-Infektion vor Beginn der Behandlung mit Alemtuzumab auf das Vorliegen einer solchen Infektion zu untersuchen. Bei der Verschreibung von Alemtuzumab an Patienten, die als Träger von HBV und/oder HCV identifiziert wurden, ist Vorsicht geboten, da diese Patienten infolge ihres Status ein erhöhtes Risiko tragen, durch eine potentielle Virusreaktivierung irreversible Leberschäden davonzutragen.

Bösartige Neubildungen

Wie bei anderen immunmodulierenden Therapien ist auch bei Aufnahme einer Alemtuzumab-Therapie bei Patienten mit anamnestischen oder noch bestehenden bösartigen Neubildungen Vorsicht geboten. Es ist derzeit nicht bekannt, ob

Alemtuzumab das Risiko für die Entwicklung von bösartigen Schilddrüsenneubildungen erhöht, da eine Schilddrüsen-Autoimmunität selbst ein Risikofaktor für bösartige Schilddrüsenneubildungen sein kann.

Alemtuzumab ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder sonstiger Bestandteile des Arzneimittels sowie bei HIV-Infektion.

Alemtuzumab sollte während der Schwangerschaft nur verabreicht werden, wenn der potentielle Nutzen die potentiellen Risiken für den Fötus überwiegt, da Alemtuzumab die Plazentaschranke überschreiten kann und dadurch ein potentielles Risiko für den Fötus darstellt.

Stillen sollte während einer Behandlungsphase von Alemtuzumab und 4 Monate lang nach der letzten Infusion einer jeden Behandlungsphase unterbrochen werden. Allerdings kann der Nutzen der durch die Muttermilch übertragenen Immunität die Risiken einer potentiellen Exposition gegenüber Alemtuzumab für den gestillten Säugling überwiegen.

Die Serumspiegel von Alemtuzumab waren innerhalb von 30 Tagen nach jeder Behandlungsphase niedrig oder nicht nachweisbar. Daher sollten Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung und 4 Monate lang nach der letzten Infusion eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Da über ein Drittel der Patienten autoimmune Schilddrüsenerkrankungen entwickeln, ist zu beachten, dass eine Schilddrüsenerkrankung ein spezielles Risiko für schwangere Frauen darstellt. Ohne eine Behandlung der Hypothyreose während der Schwangerschaft besteht ein erhöhtes Risiko eines Spontanaborts und fötaler Auswirkungen, wie etwa geistige Retardierung und Zwergwuchs. Bei Müttern mit Basedow-Krankheit können mütterliche Thyreotropin-Rezeptor-Antikörper auf einen in der Entwicklung befindlichen Fötus übertragen werden und eine vorübergehende neonatale Basedow-Krankheit zu Folge haben.

Die Patienten sollten an jedem der ersten 3 Tage einer jeden Behandlungsphase unmittelbar vor der Verabreichung von Alemtuzumab mit Kortikosteroiden vorbehandelt werden. In klinischen Studien wurden die Patienten an den ersten 3 Tagen einer jeden Behandlungsphase mit Alemtuzumab mit 1.000 mg Methylprednisolon vorbehandelt.

Prophylaxen:

a) Antihäpetika

Eine Prophylaxe mit oralen Antihäpetika sollte bei allen Patienten durchgeführt werden. Sie sollte am ersten Tag der jeweiligen Behandlungsphase mit Alemtuzumab

beginnen und mindestens 1 Monat über den Abschluss der Behandlungsphase hinaus fortgeführt werden. In klinischen Studien wurde den Patienten zweimal täglich 200 mg Aciclovir oder ein äquivalentes Arzneimittel verabreicht.

b) Impfstoffe

Es wird empfohlen, dass Patienten, die Impfungen bzw. Impfserien erhalten sollen, diese mindestens 6 Wochen vor Aufnahme der Behandlung erhalten oder abgeschlossen haben sollen. Die Fähigkeit, nach Behandlung mit Alemtuzumab eine Immunantwort auf einen Impfstoff zu entwickeln, wurde nicht untersucht.

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen nach einer Behandlungsphase mit Alemtuzumab wurde nicht formal in kontrollierten klinischen Studien zu MS untersucht. Virale Lebendimpfstoffe sollten nicht an MS-Patienten verabreicht werden, die kürzlich eine Behandlungsphase mit Alemtuzumab erhalten haben.

Varizella-Zoster-Virus-Antikörper-Test/-Impfung

Wie bei allen immunmodulierenden Arzneimitteln sollten Patienten, die keine Windpocken in der Anamnese aufweisen oder nicht gegen das Varizella-Zoster-Virus (VZV) geimpft sind, vor Beginn einer Behandlungsphase mit Alemtuzumab auf Antikörper gegen VZV getestet werden. Eine VZV-Impfung von antikörpernegativen Patienten sollte vor Beginn der Behandlung mit Alemtuzumab in Erwägung gezogen werden. Um die vollständige Wirkung der VZV-Impfung zu ermöglichen, sollte die Behandlung mit Alemtuzumab auf 6 Wochen nach der Impfung verschoben werden.

Laboruntersuchungen

Laboruntersuchungen sollten in regelmäßigen Abständen über 48 Monate nach der letzten Behandlung mit Alemtuzumab durchgeführt werden, um die Patienten hinsichtlich früher Anzeichen einer Autoimmunerkrankung zu überwachen:

- Großes Blutbild mit Differentialblutbild (vor Beginn der Behandlung und danach in monatlichen Abständen)
- Kreatinin-Spiegel im Serum (vor Beginn der Behandlung und danach in monatlichen Abständen)
- Urinanalyse mit Mikroskopie (vor Beginn der Behandlung und danach in monatlichen Abständen)
- ein Schilddrüsenfunktionstest, wie etwa eine Bestimmung des Thyreotropin-Spiegels (vor Beginn der Behandlung und danach alle 3 Monate)

Nach diesem Zeitraum sind bei jedem klinischen Befund, der Nephropathien oder Schilddrüsenerkrankungen nahelegt, weitere Untersuchungen erforderlich.

Ergänzender Hinweis: Die Abpackungen von Alemtuzumab in den Arzneimitteln MabCampath® und Lemtrada® sind unterschiedlich. MabCampath® enthält 30 mg/1 ml in einer Ampulle und wird in 100 ml Infusionslösung aufbereitet mit einer Infusionsdauer

von 2 Stunden und Lemtrada® enthält 12 mg/1,2 ml in einer Ampulle und wird in 100 ml Infusionslösung aufbereitet. Die Infusionsdauer beträgt mindestens 4 Stunden. Aus Sicherheitsgründen ist nur ein indikationsgerechter Einsatz der Arzneimittel zu vertreten.

Literatur

Cohen 2012

Cohen, J.A.; Coles, A.J.; Arnold, D.L. 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. 1819–1828.

Coles 2012

Coles, A.J.; Twyman, C.L.; Arnold, D.L. et al.: Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet 380 (2012), S. 1829–1839.

EMA 2011

European Medicines Agency: MabCampath: Alemtuzumab ; Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. Stand: 04/2011.

URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicine_s/000353/human_med_000896.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [28.07.2014].

EPAR 2013

European Medicines Agency: Assessment report: Lemtrada ; EMA/563018/2013. Stand: 25.09.2013. URL:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003718/WC500150522.pdf [17.07.2014].

FDA 2013

Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research: Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee Meeting: Alemtuzumab (BLA 103948\5139) Background Package. Stand: 13.11.2013.

URL: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PeripheralandCentralNervousSystemDrugsAdvisoryCommittee/UCM374186.pdf> [17.07.2014].

Lemtrada 2013

Lemtrada® 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Fachinformation der Firma Genzyme. Stand: Dezember 2013.

SPC 2012

European Medicines Agency: Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ; MabCampath 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: 15.08.2012.

URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000353/WC500025270.pdf [18.07.2014]

1.2 Mündliche Anhörung Einladung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte
nach § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Moh/uh

Datum:
16. März 2016

Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie jedem, der berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IV bezüglich des

Therapiehinweises zu Alemtuzumab

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

**am 11. April 2016
um 13:30 Uhr
im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses
Wegelystraße 8
10623 Berlin**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

An der Anhörung können für jeden mündlich Stellungnahmeberechtigten höchstens jeweils zwei Sachverständige teilnehmen.

Bitte teilen Sie uns bis zum **1. April 2016** per E-Mail (arzneimittel@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen.

Es steht Ihnen frei, auf Ihr mündliches Stellungnahmerecht zu verzichten.

Voraussetzung für die Teilnahme an der mündlichen Anhörung ist die Abgabe einer vollständig ausgefüllten Offenlegungserklärung. Bitte prüfen Sie deshalb, ob Sie alle Fragen beantwortet haben und unterschreiben Sie die Offenlegungserklärung mit Datumsangabe zweimalig im dafür vorgesehen Abschnitt auf Seite 3.

Die Offenlegungserklärung ist im Original zur mündlichen Anhörung vorzulegen.

- Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen. Power-Point-Präsentationen sind jedoch leider nicht möglich. Bitte beachten Sie, dass die mündliche Anhörung in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Eine Wegbeschreibung zum Gemeinsamen Bundesausschuss ist als Anlage beigefügt.

- Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Genzyme GmbH	20.01.2016 04.02.2016
Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) + Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	04.02.2016
Novartis Pharma GmbH	02.02.2016
TEVA GmbH	04.02.2016
Zentrum für klinische Neurowissenschaften Neurologische Klinik und Poliklinik Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden	04.02.2016

2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Genzyme GmbH	Priv. Doz. Dr. Sigbert Jahn Stefan Schinzel
Novartis Pharma GmbH	Dr. Daniela Gartner-Freyer Dr. Stefan Sauer
Teva GmbH	Burkhard Joksch Josefine Glatte
Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	Prof. Hayrettin Tumani
Zentrum für klinische Neurowissenschaften Neurologische Klinik und Poliklinik Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden	Prof. Tjalf Ziemssen Prof. Mathias Mäurer

2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Genzyme GmbH, Priv. Doz. Dr. Sigbert Jahn	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Genzyme GmbH, Stefan Schnizel	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Novartis Pharma GmbH, Dr. Daniela Gartner-Freyer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Novartis Pharma GmbH, Dr. Stefan Sauer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Teva GmbH, Burkhardt Joksch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Teva GmbH, Josefine Glatte	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) Prof. Hayrettin Tumani	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Zentrum für klinische Neu- rowissenschaften Neurologische Klinik und Poliklinik Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden Prof. Tjalf Ziemssen	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Zentrum für klinische Neu- rowissenschaften Neurologische Klinik und Poliklinik Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden Prof. Mathias Mäurer	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

3. Auswertung der Stellungnahmen

3.1 Auswertung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen

Genzyme GmbH

Berücksichtigte Daten

1. Einwand: Berücksichtigung der vollständigen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Alemtuzumab

Die Darstellung der Datenlage zur Einschätzung der Wirksamkeit und Sicherheit zu Lemtrada® (Alemtuzumab) basiert in dem vorliegenden Beschlussentwurf des Therapiehinweises vom 8. Dezember 2015 nicht auf einer vollständigen Erfassung relevanter Informationen und Daten. Äußerungen des G-BA im aktuellen Entwurf wie

- „Ein Vorteil von Alemtuzumab bezüglich der Verminderung der Progression der Behinderung wurde bei vorbehandelten Patienten gezeigt, aber nicht bei therapienaiven Patienten“ (S. 3)
- „Der öffentliche Bewertungsbericht der europäischen Zulassungsbehörde (EPAR) nennt zwei Hauptstudien“ (S. 3)
- „Dabei ist der Einsatz von Alemtuzumab aufgrund der mit der Anwendung verbundenen Nebenwirkungen – und der Notwendigkeit einer langen Nachbeobachtungszeit – gegenüber den weiteren zur Behandlung der RRMS zugelassenen Arzneimitteln besonders kritisch abzuwägen“ (S. 3)
- „Die vollständigen Studienprotokolle der Hauptstudien sind nicht öffentlich zugänglich.“ (S. 8)

weisen auf die unvollständige Berücksichtigung der Daten zu Alemtuzumab und der Therapiealternativen hin.

Bereits im Dezember 2012 wurde unsererseits gegenüber dem G-BA angeboten, ein Verfahren zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen für Alemtuzumab durchzuführen. Dies wurde seitens des G-BA im Januar 2013 mit der Begründung abgelehnt, dass Alemtuzumab weder als neuer Wirkstoff dossierpflichtig sei noch als Bestandsmarktprodukt ein Dossier eingereicht werden könne, da nach Prüfung auf unserer Seite kein aktueller Unterlagenschutz mehr besteht.

Der „Vorwurf“ in der aktuellen Version des Therapiehinweises, dass „die vollständigen Studienprotokolle der Hauptstudien (...) nicht öffentlich zugänglich.“ (S. 8) seien, ist nach der von Genzyme aktiv gewünschten Nutzenbewertung unverständlich.

Am 21.01.2016 haben wir Ihnen daher mit Stand 2014 ein ursprünglich für die frühe Nutzenbewertung erstelltes Dossier für Alemtuzumab vertraulich zur Verfügung gestellt. Im Modul 5 sind die Studienberichte der relevanten Studien (CAMMS223, CARE-MS I, CARE-MS II) enthalten, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Alemtuzumab im Vergleich zu Interferon-beta 1a (Rebif®) untersuchen.

Bewertung:

Wie in den Tragenden Gründen zum Beschluss vom 8. Dezember 2015 zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Ergänzung eines Therapiehinweises zu Alemtuzumab dargestellt, hat sich der G-BA vor Erstellung des Stellungnahmeentwurfes des Therapiehinweises

ein umfassendes Bild von dem Stand der medizinischen Erkenntnisse verschafft indem er zur Erfassung von relevanten Studien zur Bewertung des Nutzens eine systematische Literaturrecherche durchgeführt hat. Die Treffer dieser Recherche wurden anhand vorab festgelegter Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Die Studien Cohen 2012 (CAMMS323, CARE-MS I)¹ und Coles 2012 (CAMMS324, CARE-MS II)² wurden hierbei als relevante Studie identifiziert.

Die Studie Coles 2008 (CAMMS223)³ entspricht nicht den Einschlusskriterien (siehe hierzu Bewertung 2. Einwand Genzyme) und wurde daher nicht eingeschlossen.

Der Einwand, der G-BA habe nicht alle relevanten Daten berücksichtigt, ist daher nicht zutreffend.

Zu „*Der öffentliche Bewertungsbericht der europäischen Zulassungsbehörde (EPAR) nennt zwei Hauptstudien*“:

Im öffentlichen Bewertungsbericht zu Lemtrada (EPAR) (verfügbar unter www.ema.europa.eu, Stand 25.09.2013) hat die europäische Zulassungsbehörde (EMA) die Studien Cohen 2012¹ (EPAR S. 38) sowie Coles 2012² (EPAR S. 53) als „*main studies*“ und die Studie Coles 2008³ als „*supportive study*“ (EPAR S. 71) beurteilt. Die Aussage im Therapiehinweis ist daher zutreffend.

Zu „*Ein Vorteil von Alemtuzumab bezüglich der Verminderung der Progression der Behinderung wurde bei vorbehandelten Patienten gezeigt, aber nicht bei therapienaiven Patienten*“ siehe Bewertung 2. Einwand Genzyme

Zu „*Dabei ist der Einsatz von Alemtuzumab aufgrund der mit der Anwendung verbundenen Nebenwirkungen – und der Notwendigkeit einer langen Nachbeobachtungszeit – gegenüber den weiteren zur Behandlung der RRMS zugelassenen Arzneimitteln besonders kritisch abzuwägen*“ siehe Bewertung 11. Einwand Genzyme

Zu „*Die vollständigen Studienprotokolle der Hauptstudien sind nicht öffentlich zugänglich.*“:

Die beiden Hauptstudien sind beide in der Zeitschrift Lancet (2012) veröffentlicht worden^{1,2}. Seit einigen Jahren wird zu der Mehrzahl der dort veröffentlichten randomisierten Studien das Studienprotokoll im Supplement-Teil zugänglich gemacht. Es ist die Ausnahme, dass die Protokolle bei Phase-III-Studien in Lancet im Jahr 2012, wie in dem Fall der o. g. Studien, nicht publiziert werden. Das gleiche Vorgehen bezüglich der Publikation von Studienprotokollen hat zum Beispiel auch die Zeitschrift New England Journal of Medicine gewählt.

Auch die Übermittlung der Studienprotokolle an den G-BA ändert nichts an der Tatsache, dass sie nicht öffentlich zugänglich sind.

Wie vom Stellungnehmer ausgeführt unterlag Lemtrada® zum Zeitpunkt seiner Markteinführung in Deutschland nicht der automatischen Verpflichtung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Da im Rahmen dieses Verfahrens die in Modul 5 des einzureichenden Dossiers enthaltenen Studienprotokolle ebenso nicht vollständig öffentlich zugänglich gemacht werden, wären sie auch nicht veröffentlicht worden wenn Lemtrada® der Dossierpflicht unterlegen hätte.

Vorschlag:

Keine Änderung

¹ Cohen 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 2012; 380: 1819-28

² Coles AJ et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet 2012; 380: 1829-39

³ Coles AJ et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. N Engl J Med 2008; 359: 1786-801

Wirksamkeit

2. Einwand: Daten zur Wirksamkeit von Alemtuzumab im Vergleich zu IFN-beta (Studiendauer 2 und 3 Jahre)

Der G-BA äußert sich auf Seite 3 des Entwurfes zum Therapiehinweis wie folgt:

„Der öffentliche Bewertungsbericht der europäischen Zulassungsbehörde (EPAR) nennt zwei Hauptstudien“ (S. 3)

Genzyme weist darauf hin, dass der öffentliche Bewertungsbericht der europäischen Zulassungsbehörde (EPAR) explizit drei Studien nennt. Eine Studie bei nichtvorbehandelten Patienten – CARE-MS I¹ –, eine Studie bei vorbehandelten Patienten – CARE-MS II² – und eine vorangegangene Phase II-Studie mit nichtvorbehandelten Patienten – CAMMS223³ – mit dem 5-Jahres-Follow-Up⁴. Die von der EMA als zulassungsrelevant bezeichnete Studie CAMMS223 umfasst insgesamt 334 Patienten, wurde im Anwendungsgebiet von Alemtuzumab durchgeführt und ist aufgrund ihres Designs und der Größe der Patientenpopulation relevant. Die Relevanz spiegelt sich auch durch die Darstellung der Ergebnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit im Rahmen der Fachinformation wider⁵. Für die Darstellung der unerwünschten Ereignisse zieht der G-BA die Ergebnisse der CAMMS223 heran, für die Wirksamkeit wird die Studie durch den G-BA nicht dargestellt, obwohl Behinderungsprogression und Schubrate die primären, konfirmatorisch zu prüfenden Endpunkte dieser Studie waren³. Um eine vollständige Datenlage zu gewährleisten, sind die Ergebnisse der Studie umfassend zu berücksichtigen.

So zeigte Alemtuzumab in der Studie CAMMS223 ebenfalls eine signifikante positive Wirkung auf die Behinderungsprogression (SAD) und die jährlichen Schubrate verglichen mit dem Komparator Interferon beta-1a bei nicht vorbehandelten Patienten:

„Alemtuzumab significantly reduced the rate of sustained accumulation of disability, as compared with interferon beta-1a ... and the annualized rate of relapse“³.

Ergebnisse zur Wirksamkeit aus RCT für eine Studiendauer von 2 Jahren

CARE-MS I und CARE-MS II sind zwei Phase III-Studien, deren initiale Studiendauer 2 Jahre beträgt. Zusätzlich liegen für die auf 3 Jahre ausgerichtete Studie CAMMS223 auch Daten nach 2 Jahren vor.

Angegeben sind die Ergebnisse der Metaanalysen der nach 2 Studienjahren erhaltenen Ergebnisse aus den Studien CAMMS223, CARE-MS I und CARE-MS II für Endpunkte, für die die entsprechenden Auswertungen vorlagen.

Für die Zeit bis zur 3 Monate bestätigt anhaltenden Akkumulation von Behinderung liegen für die CAMMS223-Studie nur die Daten der gesamten Studiendauer von drei Jahren vor. Für diesen Endpunkt sind auch für die Ergebnisse nach 2 Jahren die Ergebnisse nach 3 Jahren in die Metaanalyse eingeflossen.

⁴ Coles AJ et al. Alemtuzumab more effective than interferon beta-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology* 2012; 78: 1069-78

⁵ Genzyme A Sanofi Company (2013): LEMTRADA 12 mg Stand: Dezember 2013 [Zugriff: 28.01.2016]. URL: www.fachinfo.de

Tab. 1: Ergebnisse je Endpunkt für die Bewertung von Alemtuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit RRMS nach 2 Jahren

Endpunktkategorie und Ausprägung		Effektschätzer	p-Wert
Vergleich von Alemtuzumab 12 mg versus IFN-beta-1a s.c. 44 µg		95 % KI []; <i>p_Q-Wert für Heterogenität</i>	für den Behandlungsvergleich
Mortalität			
	Gesamtmortalität	OR _{Peto} : 5,049 ^a [0,643; 39,65] ; <i>p_Q=0,9764</i>	0,1237
Morbidität			
Schübe	Jährliche Schubrate	Rate Ratio: 0,452 ^b [0,356; 0,573] ; <i>p_Q=0,2579</i>	< 0,0001
	Jährliche Schubrate schwerer, steroid- oder hospitalisierungspflichtiger Schübe ^e	Rate Ratio 0,44 ^d [0,35; 0,55] ; <i>p_Q=1</i>	< 0,0001
	Anteil schubfreier Patienten nach 2 Jahren	RR: 1,330 ^b [1,221; 1,449] ; <i>p_Q=0,9314</i> OR: 2,295 ^b [1,813; 2,905] ; <i>p_Q=0,4416</i>	< 0,0001 < 0,0001
	Zeit bis zum ersten (nächsten) Schub	HR: 0,464 ^b [0,370; 0,581] ; <i>p_Q=0,2666</i>	< 0,0001
Behinderungsprogression	Zeit bis zur 6 Monate bestätigt anhaltenden Akkumulation von Behinderung	HR: 0,502 ^b [0,287; 0,879] ; <i>p_Q=0,0900</i>	0,0159
	Zeit bis zur 3 Monate bestätigt anhaltenden Akkumulation von Behinderung	HR: 0,633 ^{b,c} [0,437; 0,917] ; <i>p_Q=0,1713</i>	0,0157
^a Peto-Methode für Odds Ratios und Metaanalysen, für Mortalität aus CAMMS223 Ergebnisse nach 3 Jahren ^b Metaanalysen mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird ^c Metaanalyse der Ergebnisse aus CARE-MS I und CARE-MS II nach 2 Jahren und CAMMS223 nach 3 Jahren ^d Metaanalyse der Ergebnisse der Studien CARE-MS I und CARE-MS II ^e Definition eines schweren Schubs entsprechend der Vorgehensweise in den Studien von Alemtuzumab: Erhöhung des EDSS-Wertes um >2 Punkte oder eine Veränderung in den Funktionssystemen, die über die für „Moderat“ festgelegten Kriterien hinausgeht. (Definition eines moderaten Schubs: Erhöhung des EDSS-Wertes um 1-2 Punkte, Veränderung um 2 Punkte in 1-2 Funktionssystemen oder Veränderung in 4 oder mehr Funktionssystemen um 1 Punkt.) <p><i>p_Q</i>: Überschreitungswahrscheinlichkeit <i>p_Q</i> auf Grundlage der Cochrane Q-Statistik als Maß für die Heterogenität der in den Metaanalysen zusammengefassten Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>p_Q ≥ 0,2</i>: In diesem Fall wurde eine gute Homogenität der in einer Metaanalyse zusammenzuführenden Studien als gegeben angesehen. - <i>p_Q < 0,2</i>: In diesem Fall kann eine Heterogenität der Studien nicht ausgeschlossen werden. 			

Mortalität

Es sind im Verlauf der Studien einzelne Todesfälle aufgetreten. Diese sind entweder nicht mit der Studienmedikation in Verbindung zu bringen oder es handelt sich um Risiken (ITP), die erst im Rahmen der Studie erkannt worden sind, so dass im Anschluss adäquate Sicherheitsmaßnahmen getroffen werden konnten. Diese werden unter der Kategorie „unerwünschte Ereignisse“ aufgeführt.

Es konnte für keine der beiden Interventionen nach Einhaltung der dann aufgestellten Sicherheitsmaßnahmen, die sich in dem für Alemtuzumab 12 mg vorliegenden Risikomanagementplan (RMP) widerspiegeln, ein erhöhtes Mortalitätsrisiko gezeigt werden.

Morbidität

In beiden koprimären Endpunkten, der jährlichen Schubrate und der Zeit bis zur 6 Monate bestätigt anhaltenden Akkumulation von Behinderung, zeigt sich ein signifikanter Vorteil für Alemtuzumab 12 mg gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Rebif® 44 µg. Es zeigt sich auch ein deutlich und statistisch signifikanter Vorteil im Bereich „Jährliche Schubrate schwerer Schübe“ definiert als Schübe mit einer schweren Ausprägung (Schwer: Erhöhung des EDSS-Wertes um >2 Punkte oder eine Veränderung in den Funktionssystemen, die über die für „Moderat“ festgelegten Kriterien hinausgeht) oder steroidpflichtige Schübe oder hospitalisierungspflichtige Schübe, die in der Systematik als schwere Morbidität auszuweisen ist. Dieser Vorteil zeigt sich deutlich und statistisch signifikant in allen Operationalisierungen des Endpunktes Schübe und mit einem signifikanten oder tendenziellen Vorteil in allen Operationalisierungen des Endpunktes Behinderungsprogression.

In der mündlichen Anhörung wird ergänzend auf eine Subgruppenanalyse hinsichtlich der Behinderungsprogression auf Grundlage der Zulassungsstudien hingewiesen. Hierbei wurde bei Patienten deren Erkrankungsdauer weniger als 2,3 Jahre beträgt eine Reduktion der Behinderungsprogression um 61 % und bei den Patienten deren Erkrankungsdauer mehr als 2,3 Jahre beträgt um 28 % festgestellt. Hieraus wird abgeleitet, dass Alemtuzumab wirksamer ist, wenn es frühzeitig eingesetzt wird.

Fehlende Ergebnisse zur Wirksamkeit aus RCT für eine Studiendauer von 3 Jahren

Die Studie CAMMS223 war von Beginn an als eine drei Jahre dauernde randomisierte kontrollierte Studie geplant und die Patienten sind entsprechend behandelt worden, so dass die Aussagen aus dieser Studie eine hohe Ergebnissicherheit haben.

Die Verlängerungen von CARE-MS I und CARE-MS II entsprechen in ihrer Durchführung nicht den Initialstudien, so dass die daraus ableitbaren Daten nicht die gleiche Ergebnissicherheit haben. Die Patienten hatten die Möglichkeit nach Beendigung der Kernstudien im Anschluss mit Alemtuzumab 12 mg behandelt zu werden – ungeachtet ihrer vorherigen Behandlungsgruppenzuteilung. Alle Patienten der CARE-MS I und CARE-MS II-Studien litten an einer aktiven Form der Erkrankung. Da die überlegene Effektivität von Alemtuzumab in den Kernstudien gezeigt werden konnte, sollte diesen Patienten die wirksamere Therapieoption nicht vorenthalten werden.

Tab. 2: Ergebnisse je Endpunkt für die Bewertung von Alemtuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit RRMS aus RCT nach 3 Jahren (Ergebnisse der CAMMS223-Studie)

Endpunktkategorie und Ausprägung		Effektschätzer	p-Wert
Vergleich von Alemtuzumab 12 mg versus IFN-beta-1a s.c. 44 µg		95 % KI [] Ergebnis aus CAMMS223 (Monat 0 bis Monat 36)	für den Behandlungsvergleich
Mortalität			
	Gesamt mortalität	OR _{Peto} : 7,321 [0,145; 369,0] ARR ^c : 0,009 [-0,016; 0,034]	0,3196 0,4800
Morbidität			
Schübe	Jährliche Schubrate	Rate Ratio: 0,329	0,0001

Endpunktkategorie und Ausprägung		Effektschätzer	p-Wert
Vergleich von Alemtuzumab 12 mg versus IFN-beta-1a s.c. 44 µg		95 % KI [] Ergebnis aus CAMMS223 (Monat 0 bis Monat 36)	für den Behandlungsvergleich
		[0,196; 0,552]	
	Anteil schubfreier Patienten	RR: 1,347 [1,117; 1,626] OR: 2,556 [1,427; 4,577] ARR ^c : 0,200 [0,080; 0,320]	0,0019 0,0016 0,0011
	Zeit bis zum ersten (nächsten) Schub	HR: 0,37 [0,227; 0,615]	0,0001
Behinderungsprogression	Zeit bis zur 6 Monate bestätigt anhaltenden Akkumulation von Behinderung	HR: 0,245 [0,110; 0,545]	0,0006
	Zeit bis zur 3 Monate bestätigt anhaltenden Akkumulation von Behinderung	HR: 0,39 [0,214; 0,718]	0,0024
^c ARR: Absolute Risikoreduktion			

Das Bild, das sich aus den Ergebnissen der 3-Jahres-Studie CAMMS223 ergibt, ist konsistent mit dem Bild, das aus den Studienergebnissen von CARE-MS I und CARE-MS II abgeleitet werden kann.

Mortalität

Es konnte kein Unterschied zwischen den Interventionen hinsichtlich des Mortalitätsrisikos gezeigt werden.

Morbidität

Alemtuzumab 12 mg zeigt einen signifikant überlegenen Effekt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Interferon beta-1a. Die Häufigkeit von Schüben und das Fortschreiten der Behinderung, die beiden wesentlichen Morbiditätscharakteristika der RRMS und die beiden primären Endpunkte der Studien, wurden in einem deutlich stärkeren Ausmaß reduziert als dies mit dem derzeitigen Therapiestandard Interferon beta-1a erreicht werden kann.

Nach drei Jahren sind signifikant mehr Alemtuzumab-Patienten frei von Krankheitsaktivität als Patienten, die mit Interferon beta-1a, s. c., 44 µg behandelt werden.

Der Stellungnehmer vertritt die Auffassung, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt ein Therapiehinweis des G-BA zu Alemtuzumab nicht erforderlich ist. Eine Einschränkung des zugelassenen Anwendungsgebietes aus wirtschaftlichen Gründen oder Gründen des therapeutischen Nutzens sei nicht ersichtlich. Sollte der G-BA dennoch einen Therapiehinweis beschließen seien u. a. folgende Änderungen zwingend erforderlich.

- Änderung im 6. Absatz des Abschnitts „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“:

„Direkte, aktiv kontrollierte Vergleichsstudien liegen für Alemtuzumab ausschließlich gegenüber Interferonen-beta-1a vor. In den vergleichenden Phase-III-Studien 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 in einer Phase III-Studie gezeigt, ~~aber nicht bei therapienaiven Patienten~~ sowie bei

therapienaiven Patienten in einer Phase II Studie. In einer weiteren Phase III Studie mit therapienaiven Patienten wurde bezüglich der Verminderung der Progression der Behinderung kein signifikantes Ergebnis erzielt.“

- Änderungen des Therapiehinweises im Abschnitt „Wirksamkeit“:
 - Änderung im 1. Absatz:

Der öffentliche Bewertungsbericht der europäischen Zulassungsbehörde (EPAR) nennt drei-zwei Hauptstudien. Es wurden eine zwei Studien bei nichtvorbehandelten Patienten (Studie 223 - Coles, Studie 323 – Cohen) und eine weitere bei vorbehandelten Patienten (Studie 324 – Coles) durchgeführt. Der EDSS-Wert (Expanded Disability Status Scale) lag bei nichtvorbehandelten zwischen 0,0 und 3,0 und bei den vorbehandelten Patienten zwischen 0,0 und 5,0. In allen drei ~~beiden~~ Studien wurde mit Interferon beta-1a (Rebif) 44 µg dreimal pro Woche verglichen.

- Ergänzung des folgenden neuen Absatzes nach Absatz 2:

Studie 3 (Phase-II-Studie CAMMS223) untersuchte über einen Zeitraum von 5 Jahren die Sicherheit und Wirksamkeit von Alemtuzumab bei Patienten mit RRMS. Die Patienten wiesen einen EDSS-Wert von 0 – 3,0 auf, hatten in den vorangegangenen 2 Jahren mindestens 2 klinische Schübe und zeigten ≥ 1 Gadolinium-angereicherte Läsion bei Eintritt in die Studie. Die Patienten hatten zuvor keine MS-Therapie erhalten. Die Patienten wurden mit Alemtuzumab 12 mg/Tag (N= 108) oder 24 mg/Tag (N= 108), das in Monat 0 einmal täglich 5 Tage lang und in Monat 12 einmal täglich 3 Tage lang verabreicht wurde, oder mit 44 µg subkutan verabreichtem IFNB-1a (N= 107), das 3 Jahre lang 3 mal pro Woche verabreicht wurde, behandelt. Sechszundvierzig Patienten erhielten in Monat 24 eine dritte Behandlungsphase mit Alemtuzumab in einer Dosis von 12 mg/Tag oder 24 mg/Tag über 3 Tage.

Nach 3 Jahren senkte LEMTRADA das Risiko einer 6-monatigen SAD um 76% (Hazard Ratio: 0,24 [95%-KI: 0,110; 0,545], $p < 0,0006$) und reduzierte die ARR um 67% (Inzidenzdichteteratio: 0,33 [95%-KI: 0,196; 0,552], $p < 0,0001$) im Vergleich zu subkutan verabreichtem IFNB-1a. Alemtuzumab 12 mg/Tag führte im Laufe der 2 Jahre Nachbeobachtung im Vergleich zu subkutan verabreichtem IFNB-1a zu signifikant niedrigeren EDSS-Werten (verbessert im Vergleich zur Baseline) ($p < 0,0001$).

Nach 5 Jahren senkte LEMTRADA das Risiko einer SAD um 69% (Hazard Ratio: 0,31 [95%-KI: 0,161; 0,598], $p = 0,0005$) und reduzierte die ARR um 66% (Inzidenzdichteteratio: 0,34 [95%-KI: 0,202; 0,569], $p < 0,0001$) im Vergleich zu subkutan verabreichtem IFNB-1a.

Bewertung:

Die Studie Coles 2008 (CAMMS223)³ wurde bei der durchgeführten systematischen Literaturrecherche anhand der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien nicht als relevante Studie identifiziert.

In der Publikation der Studie wird angegeben, dass die Patienten mit jeweils 12 oder 24 mg Alemtuzumab – letzteres in Abhängigkeit von den CD4+-Zellen und der Einschätzung des behandelnden Arztes – an 5 aufeinanderfolgenden Tagen im ersten Monat und an 3 aufeinanderfolgenden Tagen in den Monaten 12 und 24 behandelt wurden.

In der Fachinformation zu Lemtrada® (Stand Juni 2016) werden in Abschnitt „4.2 Dosierung und Art der Anwendung“ folgende Angaben zur Dosierung angeführt

„Dosierung

Die empfohlene Dosis von LEMTRADA beträgt 12 mg/Tag, verabreicht als intravenöse Infusion in 2 Behandlungsphasen:

- *Behandlungsphase im ersten Behandlungsjahr: 12 mg/Tag an 5 aufeinander folgenden Tagen (60 mg Gesamtdosis)*

- *Behandlungsphase im zweiten Behandlungsjahr: 12 mg/Tag an 3 aufeinander folgenden Tagen (36 mg Gesamtdosis), verabreicht 12 Monate nach der ersten Behandlungsphase.*

Ausgelassene Dosen sollten nicht am gleichen Tag wie eine geplante Dosis verabreicht werden.“

Zu einer dritten Behandlung findet sich in der Fachinformation in Abschnitt „5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften“ folgende Passage:

„In einer unverblindeten klinischen Nachbeobachtungsstudie zu LEMTRADA erhielten einige Patienten nach dokumentiertem Nachweis erneuter Krankheitsaktivität eine zusätzliche Behandlung mit LEMTRADA „nach Bedarf. Die zusätzliche Behandlungsphase/die zusätzlichen Behandlungsphasen mit LEMTRADA wurde(n) in Dosen von 12 mg/Tag an 3 aufeinander folgenden Tagen (36 mg Gesamtdosis) im Abstand von mindestens 12 Monaten nach der vorherigen Behandlungsphase verabreicht. Der Nutzen und die Risiken von > 2 Behandlungsphasen sind nicht vollständig untersucht, aber die Ergebnisse weisen darauf hin, dass sich das Sicherheitsprofil bei zusätzlichen Behandlungsphasen nicht zu verändern scheint.

Der Zeitraum bis zu einer eventuellen nächsten Behandlungsphase muss mindestens 12 Monate betragen.“

Damit ist für einen 3. Zyklus Alemtuzumab die Dosis nicht festgelegt und es stellt sich die Frage, ob es für die Anwendung nach dem 24. Monat zugelassen ist.

Dies bezweifeln auch die Autoren der vom Stellungnehmer eingereichten Publikation Ruck et al.⁷: *„According to the labeling information, 12 mg of alemtuzumab are infused for five consecutive days in the first course and for three days in the second course one year later. Currently Alemtuzumab therapy is approved for the initial two infusions; however there are reports of patients having already received up to five courses.“* (S. 16).

Dem vorab festgelegten Einschlusskriterium der „Therapie mit Alemtuzumab in zugelassener Dosierung“ in der Interventionsgruppe entspricht die Studie somit nicht und wurde daher nicht bei Erstellung des Therapiehinweises berücksichtigt.

Aber auch unter Einbeziehung der Studie CAMSS223 wäre der G-BA zu der Abwägungentscheidung gelangt, dass im Besonderen Patienten mit schweren Verläufen und erhöhter Gefahr der Progredienz von Behinderungen von Alemtuzumab profitieren und aus Versorgungsgesichtspunkten bei nicht schweren Verläufe i. d. R. andere (Basis-) Therapeutika vorzuziehen sind.

Der Stellungnehmer legt Metaanalysen für den Zeitpunkt nach 2 Jahren, in die die Studie CAMMS223 einbezogen wurde, vor. Der G-BA hat die als relevant identifizierten Phase-III-Studien Cohen 2012¹ und Coles 2012² bei Erstellung des Therapiehinweises berücksichtigt. In der Metaanalyse des Stellungnehmers erfolgt keine getrennte Darstellung für vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patienten. Eine getrennte Betrachtung dieser Populationen, wie sie auch jeweils getrennt in den beiden Phase-III-Studien untersucht wurde, ist jedoch zielführend um Aussagen zu vermuteten Unterschieden in der Wirksamkeit bei der Behandlung unterschiedlicher Patientenpopulationen (vorbehandelt/nicht vorbehandelt) treffen zu können.

Zur Bewertung der unerwünschten Ereignisse zieht der G-BA die Ergebnisse aus den Studien Cohen 2012¹ und Coles 2012², hier im Vergleich mit Interferon, sowie die Angaben der Fachinformation heran. In der Fachinformation wird die Studie Coles 2008 (CAMMS223)³ ebenfalls aufgeführt und auch die in dieser Studie erhobenen Nebenwirkungen sind in die Darstellung der Nebenwirkungen eingeflossen. Dies steht der im Therapiehinweis beschriebenen qualitativen Bewertung des Nebenwirkungsprofils nicht entgegen, auch wenn die Studie Coles 2008³ wie oben dargelegt nicht eingeschlossen ist.

Zu der Einstufung von Studien als Hauptstudien oder ergänzende Studien im Beurteilungsbericht der EMA (EPAR) siehe Bewertung 1. Einwand Genzyme.

Vorschlag:

Keine Änderung

3. Einwand: Fehlende weitere Langzeitdaten zur Wirksamkeit von Alemtuzumab

Nach den 3 Jahren Studiendauer der Studie CAMMS223 hatten die Patienten die Möglichkeit an einer Extensionsstudie teilzunehmen. Dementsprechend liegen Daten für 5 Jahre (2 Jahre Verlängerung) vor.

In den 2 Jahren der Verlängerung erhielten vorherige Alemtuzumab-Patienten entweder keine weitere Behandlung, weitere Alemtuzumab-Behandlung oder auch eine Behandlung mit weiteren krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen. Im Gegensatz dazu erhielten Patienten der vorherigen Interferon beta-1a-Gruppe entweder keine Behandlung oder weiter Rebif® oder einen anderen krankheitsmodifizierenden Wirkstoff. Eine erneute Randomisierung in eine definierte Behandlungsgruppe erfolgte nach den 3 Jahren der Primärstudie demnach nicht.

Tab. 3: Ergebnisse für die jährliche Schubrate nach 60 Monaten in CAMMS223

Studie	Jährliche Schubrate 95 % KI [] Baseline – Monat 60 (Rebif)	Jährliche Schubrate 95 % KI [] Baseline – Monat 60 (Alemtuzumab 12 mg)	Rate Ratio 95 % KI [] p-Wert
CAMMS223	0,35 [0,29; 0,42]	0,12 [0,09; 0,16]	0,34 [0,20; 0,57] p <0,0001

Tab. 4: Zeit bis zur 6 Monate bestätigt anhaltenden Akkumulation von Behinderung

Studie	Gruppe (FAS)	Patienten mit Ereignis	Kaplan-Meier-Schät- zer für kein Ereignis in den ersten 5 Jahren 95 % KI []	HR 95 % KI [] p-Wert
CAMMS223	Rb (111)	30	62 [49; 73]	0,31 [0,16; 0,60] p = 0,0005
	A12 (n=112)	13	84 [73; 90]	

Die Ergebnisse der CAMMS223-Studie zeigen auch nach 5 Jahren einen anhaltenden signifikant besseren Effekt in der Alemtuzumab 12 mg-Gruppe als in der Interferon beta-1a-Gruppe. Trotz der relativ großen durch die Freiheit in der Weiterbehandlung gegebenen Unsicherheit, mit der Aussagen aus den Daten der Verlängerungsstudie abgeleitet werden können, lässt sich der überlegene nachhaltige Effekt von Alemtuzumab über 5 Jahre sehr gut sehen.

Parallel zu den im Follow-Up der Studie CAMMS223 publizierten Daten über die Wirksamkeit über Jahr 2 hinaus, wurden bereits Ergebnisse zur Wirksamkeit von Alemtuzumab der Patienten des Follow-Up der CARE-MS-Studien publiziert⁶. Die Darstellung der Wirksamkeit über 4 Jahre war konsistent mit den Daten der Verlängerungsstudie CAMMS223. Nach den initialen

⁶ Havrdova E, Horakova D, Kovarova I. Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: key clinical trial results and considerations for use. Ther Adv Neurol Disord 2015; 8: 31-45

zwei Behandlungsphasen mit Alemtuzumab benötigten 69% der Patienten über vier Jahre Follow-Up keine weiteren DMT-Behandlungen. Auch zeigt die Zusammenfassung der Zwischenstudienresultate den möglichen Einsatz weiterer Alemtuzumab-Behandlungsphasen als effektive Möglichkeit für erneut auftretende MS-Aktivität⁶.

Eine Arbeit, die am Universitätsklinikum Münster entstand, stellt ebenfalls die hohe Wirksamkeit von Alemtuzumab heraus⁷. In diesem Review werden die Daten der Wirksamkeit dem Sicherheitsprofil von Alemtuzumab gegenüber gestellt und ein Zeitrahmen von 12 Jahre (frühe Cambridge-Kohorte), 7 Jahre (CAMMS223) und 4 Jahre (CARE MS I und CARE MS II) betrachtet⁷.

Ergänzend zu dem Überblick über 4 Jahre liegen bereits vorläufig publizierte Daten zur Wirksamkeit von Alemtuzumab über einen Zeitraum von 5 Jahren in der Verlängerung der Zulassungsstudien vor. Diese wurden erstmals auf dem internationalenECTRIMS Kongress 2015 in Barcelona, Spanien, vorgestellt:

- Behandlungsphasen^{8,9,10}
- Schübe⁸
- MRT-Aktivität^{9,10}
- Freiheit von Krankheitsaktivität (NEDA)^{8,9,10}

Besonders hervorzuheben ist, dass über fünf Jahre 68% bzw. 60% nur die initialen Behandlungsphasen mit 5 Infusionen Alemtuzumab 12mg im ersten Jahr und drei Infusionen Alemtuzumab 12mg im zweiten Jahr benötigten^{8,9,10}. Für Patienten mit unzureichender Wirksamkeit liefern die Daten ebenfalls den Hinweis, dass weitere Behandlungsphasen bei Bedarf die positiven Behandlungseffekte von Alemtuzumab für einen großen Teil der Patienten aufrechterhalten konnten.

So benötigten nur 22,1% der Patienten der CARE-MS I Verlängerungsstudie eine dritte Behandlungsphase, nur noch 8,0% der Patienten eine Vierte und 1,4% eine fünfte Behandlungsphase. Die Wirksamkeit über fünf Jahre anhand der Schubrate zeigt auf, dass durch die Behandlung mit Alemtuzumab bei 40% dieser Patienten keine Krankheitsaktivität mehr über 5 Jahre feststellbar war (NEDA, engl. *no evidence of disease activity*)⁹.

Diese Ergebnisse wurden konsistent auch in Patienten mit unzureichender Vorbehandlung der CARE-MS II-Verlängerungsstudie aufgezeigt. So wurde bei 28,8% der Patienten eine weitere Behandlungsphase angewandt. Wie auch bei Patienten der CARE-MS I-Verlängerung wurde eine vierte und fünfte Alemtuzumab-Behandlung bei deutlich weniger Patienten als notwendig betrachtet. So erhielten/benötigten 9,9% eine Vierte und 1,5% eine fünfte Phase in den fünf Jahren der Beobachtung⁸.

Zusammenfassend kann man aus diesen Ergebnissen und den Ergebnissen des Follow-Up der Studie CAMMS223 über fünf Jahre eine nachhaltig positive und hohe Wirksamkeit von Alemtuzumab auf die Krankheitsaktivität bei RRMS-Patienten feststellen. Somit weist eine Therapie mit Alemtuzumab einen erheblichen Zusatznutzen in der Wirksamkeit durch seinen

⁷ Ruck T, Bittner S, Wiendl H, Meuth SG. Alemtuzumab in Multiple Sclerosis: Mechanism of Action and Beyond. *Int J Mol Sci.* 2015; 16: 16414-39

⁸ Fox EJ, Arnold DL, Cohen JA. Durable Efficacy of Alemtuzumab on Clinical Outcomes Over 5 Years in CARE-MS II With Most Patients Free From Treatment for 4 Years (poster). 31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) 2015

⁹ Arnold DL, Traboulsee A, Cohen JA. Alemtuzumab Demonstrates Durable Reduction of MRI Activity Over 5 Years in CARE-MS I With the Majority of Patients Treatment-Free for 4 Years (poster). 31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) 2015

¹⁰ Traboulsee A, Cohen JA, Coles AJ. Alemtuzumab Demonstrates Durable Reduction of MRI Activity Over 5 Years in CARE-MS II With Most Patients Free From Treatment for 4 Years (poster). 31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) 2015

„Induktionscharakter“ auf, weitgehend ohne dauerhafte Exposition im Rahmen der Behandlung. Diese im Verhältnis zu anderen dauerhaft anzuwendenden Therapien zur Behandlung von RRMS ist in Bezug auf die Wirksamkeit von Alemtuzumab positiv zu werten. Eine Induktionstherapie gemäß Fachinformation mit Alemtuzumab reicht für die meisten Patienten aus, um nachhaltige positive Effekte auf die Krankheitsaktivität von Patienten mit RRMS zu erreichen.

Bewertung:

Wie bereits bei Bewertung des 2. Einwand von Genzyme erläutert, wurde die in die Metaanalyse des Stellungnehmers eingeschlossene Studie Coles 2008 (CAMMS223) nicht eingeschlossen.

Zum Nachweis der Wirksamkeit einer Behandlung mit Alemtuzumab über 2 Jahre hinaus hat der Stellungnehmer zusätzlich die Publikationen Havrdova 2015⁶, Ruck 2015⁷, Fox 2015⁸, Arnold 2015⁹ und Traboulee 2015¹⁰ vorgelegt.

Bei den Publikationen Fox 2015, Arnold 2015 und Traboulee 2015 handelt es sich um Abstracts.

In dem Abstract Fox 2015 werden die Ergebnisse der Anschlussstudie an die CARE-MS II (CAMMS 324) berichtet. Gemäß dem Abstract wurden etwa 40 % der in die Studie eingeschlossenen Patienten, die zuvor mit zwei Zyklen Alemtuzumab behandelt wurden in den folgenden 3 Jahren mit mindestens einen weiteren Zyklus Alemtuzumab behandelt, etwa 60 % erhielten keinen weiteren Zyklus, wobei 7,6 % eine andere krankheitsmodifizierende Therapie erhielten.

In dem Abstract Arnold 2015 werden die Ergebnisse der Anschlussstudie an die CARE-MS I (CAMMS 323) berichtet. Gemäß dem Abstract wurden etwa 32 % der in die Studie eingeschlossenen Patienten, die zuvor mit zwei Zyklen Alemtuzumab behandelt wurden in den folgenden 3 Jahren mit mindestens einen weiteren Zyklus Alemtuzumab behandelt, etwa 68 % erhielten keinen weiteren Zyklus, wobei 2,3 % eine andere krankheitsmodifizierende Therapie erhielten.

In dem Abstract Traboulee 2015 werden die auch in dem Abstract Fox 2015 dargestellten Ergebnisse der Anschlussstudie an die CARE-MS II (CAMMS 324) berichtet und ausgewertet.

Da zu den Publikationen Fox 2015, Arnold 2015 und Traboulee 2015 nur Abstracts vorliegen, können wesentliche methodische Aspekte und damit die Aussagesicherheit der berichteten Ergebnisse nicht abschließend beurteilt werden. Die Publikationen können somit nicht zum Nachweis der Wirksamkeit von Alemtuzumab über einen Zeitraum von 5 Jahren herangezogen werden.

Bei den Publikationen Havrdova 2015 und Ruck 2015 handelt sich nicht um die Publikation von Studien sondern um narrative Übersichtsarbeiten.

Hinsichtlich der Langzeitdaten zur Wirksamkeit wird in der Übersichtsarbeit Havrdova 2015 auf die 4-Jahres-Daten aus den Verlängerungsstudien zu CARE-MS I (CAMMS 323) und CARE-MS II (CAMMS 324) aus Abstracts verwiesen. Anhand von Abstracts können wesentliche methodische Aspekte und damit die Aussagesicherheit der berichteten Ergebnisse nicht abschließend beurteilt werden. Hinweise auf eine vollständige Publikation der Ergebnisse finden sich nicht. Außerdem wird auf die in der Publikation Tuohy 2014¹⁹ (Anm.: 2015 in gedruckter Ausgabe des Journals publiziert) berichteten Ergebnisse der Langzeitbeobachtung der sog. Cambridge-Kohorte verwiesen. Es handelt sich um Ergebnisse von Patienten die in zwei einarmigen Studien untersucht wurden. Einarmige und somit unkontrollierte Studien sind zum Nachweis des therapeutischen Nutzens grundsätzlich nicht geeignet, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass der beobachtete Effekt auf einer anderen Ursache als der eingesetzten Intervention beruht. Außerdem erhielt ein Teil der Patienten von der aktuellen Zulassung abweichende Dosierungen (20 mg/d bzw. 24 mg/d vs. 12 mg/d). Aus den genannten Gründen können die Ergebnisse nicht zum Nachweis des therapeutischen Nutzens von Lemtrada® her-

angezogen werden. Die Studie wurde nicht bei der Erstellung des Therapiehinweises berücksichtigt, da sie nicht den Einschlusskriterien der durch den G-BA durchgeführten Literaturrecherche entspricht. Die Autoren der Studie Havrdova 2015 erhielten Unterstützung von Genzyme (*“Editorial support for this manuscript was provided by Valerie P. Zediak, PhD, Evidence Scientific Solutions, and funded by Genzyme, a Sanofi company”*).

In der Publikation Ruck 2015 werden hinsichtlich der Langzeitdaten zur Wirksamkeit ebenfalls die Ergebnisse der Verlängerungsstudien zu CARE-MS I (CAMMS 323) und CARE-MS II (CAMMS 324) unter Bezugnahme auf Abstracts zitiert. Anhand von Abstracts können wesentliche methodische Aspekte und damit die Aussagesicherheit der berichteten Ergebnisse nicht abschließend beurteilt werden. Hinweise auf eine vollständige Publikation der Ergebnisse finden sich nicht.

Publikationen von Studien die zum Nachweis des therapeutischen Nutzens von Alemtuzumab über 2 Jahre hinaus herangezogen werden können wurden somit nicht vorgelegt.

Vorschlag:

Keine Änderung

4. Einwand: Beurteilungen zur Wirksamkeit von Alemtuzumab durch Zulassungsbehörden

Die auch für Deutschland zuständige Zulassungsbehörde ist die European Medicine Agency (EMA). Daher sind auch nur Prüfberichte dieser Agentur bei der Beurteilung einer Substanz in Betracht zu ziehen. Überlegungen der EMA zum Wirksamkeitsprofil von Alemtuzumab sowie der Validität des Studienprogramms wurden jedoch vom G-BA nicht in den Entwurf des Therapiehinweises aufgenommen.

Fehlende Berücksichtigung der Qualitätsbeurteilung zum Studienprogramm von Alemtuzumab durch die EMA

Auf S. 8. Führt der G-BA folgendes aus: *„Mangel der Studien ist, dass zwar die Endpunkterhebung verblindet erfolgte, jedoch die teilnehmenden Patienten und die Prüfärzte unverblindet waren.“*

Die Nicht-Durchführbarkeit einer Verblindung wurde von der EMA im EPAR Assessment Report unterstrichen. Von der CHMP wurde die Notwendigkeit des durchgeführten Studiendesigns vollständig akzeptiert¹¹.

Von einem Mangel kann also keine Rede sein, sondern nur von einem den spezifischen Substanzqualitäten entsprechenden, von der EMA akzeptierten Studiendesign. Die CHMP begrüßt zudem die hohe Qualität des Studienprogramms zu Alemtuzumab, das ausschließlich gegen einen hochdosierten, aktiven Komparator testet und nicht wie alle anderen für die RRMS zugelassenen Substanzen in der Hauptsache gegen Placebo.

„Design and conduct of clinical studies

The main clinical studies submitted to support the claim of efficacy were performed as multi-centre, randomised, active-controlled and rater-blinded. The CHMP acknowledged that the applicant complied with the previous CHMP Scientific Advice whereby comparison against a

¹¹ EMA (2013): Assessment report: Lemtrada ; EMA/563018/2013. Stand: 25.09.2013. [Zugriff: 28.01.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003718/WC500150522.pdf

high-dose beta-interferon rather than placebo was encouraged. Thus, the choice of Rebif (interferon beta-1a, administered subcutaneously at 3x 44 µg/week) as an active control used throughout the clinical studies was considered appropriate by the CHMP.

Of note, the choice of Rebif as an active comparator precluded a double-blinded study design. Rebif 44 µg is commercially available only in proprietary prefilled syringes preventing the possibility of creating a matching placebo. In addition, the CHMP considered the differences between alemtuzumab and Rebif in terms of timing and the mode of administration (yearly i.v. infusions versus s.c. injections 3 tiw) and safety profiles (infusion-associated reactions versus injection site reactions and flu-like symptoms) and acknowledged the difficulties of designing the studies in a double-blind, double dummy fashion. In this context, special attention was paid to taking other appropriate measures to maintain the blind and minimise bias. Specifically, the studies were conducted as rater-blinded and designed to minimise the potential impact of treating physicians and patients being aware of treatment assignment (see Section 2.5.2 Blinding). This approach was considered acceptable by the CHMP.“

Alemtuzumab kann nach Meinung des CHMP bei Durchführen des vorgeschriebenen Risikomanagementplans als sicher in der Behandlung angesehen werden¹²:

Weiterhin wurden die Daten zu klinischer Effizienz von der CHMP als zufriedenstellend und unterstützend für die vorgeschlagene Indikation anerkannt¹²:

“Conclusions on the clinical efficacy (2.5.4.)

Overall, the clinical efficacy data submitted were considered satisfactory and supportive of the indication of alemtuzumab for the treatment of adult patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) with active disease defined by clinical or imaging features. [...]“

Fehlende Berücksichtigung des aktuellen FDA-Labels

Der G-BA äußert sich auf Seite 9 des Beschlusses zum Therapiehinweis wie folgt:

„Um den Effekt der Erhebung der Ausgangswerte nach Randomisierung auf die Ergebnisse zur Verminderung der Progression der Behinderung zu untersuchen, hat die FDA post hoc eine modifizierte Auswertung vorgenommen. (...) In der Studie bei vorbehandelten Patienten (Studie 324) ist das Ergebnis der modifizierten Auswertung ebenso wie bei therapienaiven Patienten nicht signifikant (FDA Statistical Review, 2013). [Im Folgenden wird die gesamte nicht mehr aktuelle Sensitivitätsanalyse der FDA dargestellt]“

Wir weisen darauf hin, dass der G-BA an dieser Stelle nicht die aktuellen Informationen zur Zulassung von Alemtuzumab durch die FDA berücksichtigt. Die FDA hat am 14.11.2014 Alemtuzumab in der Indikation RRMS zugelassen und in der *Prescribing Information* in Kapitel 14, Tabelle 2 und Figure 1 die Studienergebnisse aus der Studie CARE-MS II zur signifikanten Reduktion der Behinderungsprogression dargestellt (relative Risikoreduktion um 42%, p=0,0084)¹². In diesem Kapitel ist explizit ausgeführt:

„Time to onset of 6-month confirmed disability progression was significantly delayed with LEMTRADA treatment compared to interferon beta-1a.“

Somit weist die FDA explizit auf die signifikante Wirksamkeit von Alemtuzumab gegen die Behinderungsprogression hin. Demzufolge ist die Studie CARE-MS II für eine Bewertung der Wirksamkeit, im Speziellen bezogen auf Behinderungsprogression, von der FDA anerkannt worden und muss in eine Betrachtung des Vorteils von Alemtuzumab einbezogen werden. Die Darlegung der FDA-Ergebnisse sowie der gesamten Sensitivitätsanalyse im vorliegenden Entwurf des G-BA-Beschlusses sind damit obsolet.

¹² FDA (2014): Highlights of prescribing information; LEMTRADA™ (Alemtuzumab injection, for intravenous use; Initial U.S. Approval: 2001; Revised 11/2014. [Zugriff: 28.01.2016]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/103948s5139lbl.pdf.

Der Stellungnehmer erachtet folgende Änderungen als zwingend erforderlich:

- Streichung von Satz 3 im 6. Absatz des Abschnitts „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“:

~~Die Ergebnisse zur Behinderungsprogression sind aber bei den vorbehandelten Patienten aufgrund der Erhebung von Ausgangswerten nach Randomisierung mit Unsicherheit behaftet.~~

- Änderungen im Abschnitt „Wirksamkeit“:
 - Streichung von Tabelle 3
 - Änderung in Absatz 3:

~~Mangel der Studien ist, dass zwar die Endpunkterhebung erfolgte verblindet erfolgte, jedoch waren die teilnehmenden Patienten und die Prüfärzte unverblindet waren. Das Studiendesign wurde vor Studienstart mit der EMA diskutiert und von dem CHMP der EMA als akzeptabel anerkannt.~~

~~Die vollständigen Studienprotokolle der Hauptstudien sind nicht öffentlich zugänglich.~~

- Streichung der Absätze 4 und 5
- Streichung von Tabelle 4
- Änderung in Absatz 6:

~~Alemtuzumab wurde in allen drei direkten Vergleichsstudien ausschließlich gegenüber Interferonen-beta 1a s.c. 44 µg untersucht.~~

~~Vergleichsstudien gegenüber anderen Substanzen wie Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat oder Teriflunomid sowie Fingolimod oder Natalizumab liegen nicht vor. Ein Vorteil hinsichtlich positiver Behandlungseffekte ist damit für Alemtuzumab gegenüber diesen Therapiealternativen nicht belegt.~~

Bewertung:

Im EPAR¹¹ wird auf die Schwierigkeiten einer Verblindung bei Studien in denen Alemtuzumab mit Interferon verglichen wird eingegangen. Das widerspricht jedoch nicht der durch den G-BA getroffenen methodischen Bewertung, dass ein nur Auswerter-verblindetes Studiendesign, bei dem die Patienten Kenntnis über das eingesetzte Arzneimittel haben, ein systematisches Verzerrungspotential birgt. Die Kenntnis des eingesetzten Produkts kann das Studienergebnis indirekt durch nicht kontrollierbare, subjektive Effekte seitens der Studienpatienten beeinflussen (z. B. hohe Erwartungshaltung hinsichtlich der Wirksamkeit der neuen Therapieoption). Eine Verblindung der Auswerter reduziert das Verzerrungspotential lediglich seitens der Auswerter aber nicht seitens der Patienten.

Darauf, dass die Kenntnis der Gruppenzuteilung Patienten beeinflussen kann, deuten auch die in Tabelle 3 des Therapiehinweises dargestellten Therapieabbrüche der randomisierten Patienten. In der Studie CARE-MS II (CAMMS 324) war die Abbruchrate nach Randomisierung und vor Therapiebeginn bei den Patienten die Interferon zugeordnet wurden höher (12,6 % vs 2,3 %). Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Kenntnis des zugeteilten Präparates hier die Entscheidung für einen Abbruch schon vor Beginn der Behandlung beeinflusst hat. Auch die unterschiedlichen Abbruchraten auf Grund von unerwünschten Ereignissen während der Behandlung können (zumindest teilweise) durch die Kenntnis der Studienmedikation durch die Patienten bedingt sein.

Der Therapiehinweis steht nicht im Widerspruch zur Zulassungsentscheidung der EMA. Diese ist im Therapiehinweis abgebildet und wird durch den Therapiehinweis nicht in Frage gestellt. Vielmehr weist der Therapiehinweis unter transparenter Darstellung der entsprechenden Daten und Abwägungen auf Unsicherheiten hin und kommt im Ergebnis dazu, dass auf Versorgungsgesichtspunkten begründet für Teile der von der Zulassung umfassten Patientenpopulation andere Präparate bevorzugt einzusetzen sind.

Der G-BA hat die Zulassung von Lemtrada® durch die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA zur Kenntnis genommen. Sie wurde ausweislich der „Highlights of prescribing information“¹² für Patienten erteilt, die auf zwei oder mehr Arzneimittel nicht ausreichend angesprochen haben („LEMTRADA is indicated for the treatment of patients with relapsing forms of multiple sclerosis (MS). Because of its safety profile, the use of LEMTRADA should generally be reserved for patients who have had an inadequate response to two or more drugs indicated for the treatment of MS.“)

Für die Einschränkung der Anwendung von Lemtrada für Patienten die auf zwei oder mehr Arzneimittel nicht ausreichend angesprochen haben zitiert die US-amerikanische Fachinformation keine Studie. Als Grund für diese Einschränkung – die in der europäischen Zulassung nicht erfolgte – findet sich in den Ausführungen der FDA zur Zulassung das Sicherheitsprofil.

Im Therapiehinweis setzt sich der G-BA mit dem Effekt der Erhebung der EDSS-Ausgangswerte nach Randomisierung in den Studien CARE-MS I (CAMMS 323) und CARE-MS II (CAMMS 324) und den Folgen für den Endpunkt Behinderungsprogression ausgedrückt in SAD (*Sustained Accumulation of Disability*) auseinander. Dem zugrunde liegen Daten aus einem Bericht der FDA, der über die Internetseiten der FDA abrufbar ist und die einzige öffentlich zugängliche Quelle für diese Daten darstellt. Die Daten werden in Tabelle 4 des Therapiehinweises modifiziert dargestellt. Vergleicht man die Ergebnisse hinsichtlich des Endpunkts Behinderungsprogression ausgedrückt in SAD jeweils unter Berücksichtigung der Ausgangswerte vor und nach Randomisierung, so ist erkennbar, dass der in der Studie CARE-MS II (CAMMS 324) festgestellte Vorteil von Alemtuzumab nur unter Berücksichtigung der Ausgangswerte nach Randomisierung statistisch signifikant ist. Vor dem Hintergrund der Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse durch die FDA und dass eine Auswertung anhand der Werte zum Zeitpunkt des Screenings geplant war, sind die Ergebnisse zur Progression der Behinderung bei vorbehandelten Patienten mit Unsicherheit behaftet. Diese Einschätzung des G-BA zur Studienmethodik ist unabhängig von den Zulassungsentscheidungen der FDA und EMA.

Zur besseren Nachvollziehbarkeit der dargestellten Patientenzahlen zu Abbrüchen von randomisierten Patienten wird in Tabelle 3 eine Fußnote ergänzt, die die Zahl der mit 12 mg/d Alemtuzumab behandelten Patienten in der Studie CARE-MS II (CAMMS 324) erläutert.

Vorschlag:

In Tabelle 3 wird in der Zeile „Behandelte Patienten, n (%)“ in der Spalte in der die Anzahl der mit 12 mg/d Alemtuzumab behandelten Patienten der Studie CARE-MS II (CAMMS 324) dargestellt wird, zur Zahl 435 eine Fußnote mit dem Erläuterungsinhalt „Beinhaltet 426 Patienten die der Behandlung mit Alemtuzumab 12 mg/d zugeteilt wurden sowie 9 Patienten, die zunächst der Behandlung mit Alemtuzumab 24 mg/d zugeteilt wurden jedoch 12 mg/d erhalten haben“ ergänzt.

5. Einwand: Fehlen von vergleichenden Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Netzwerkmetaanalysen (Vergleich aller verfügbaren Therapiealternativen)

Zu dem Vorwurf des G-BA, dass direkte Vergleichsstudien gegenüber anderen zugelassenen Therapiealternativen wie Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat, oder Teriflunomid sowie Fingolimod oder Natalizumab fehlen („Direkte Vergleichsstudien gegenüber anderen zugelassenen Therapiealternativen wie Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat, oder Teriflunomid sowie Fingolimod oder Natalizumab liegen nicht vor. Vorteile zu positiven Behandlungseffekten von Alemtuzumab gegenüber diesen Therapiealternativen sind damit nicht belegt.“ (S. 3)), ist zunächst anzumerken, dass zum Zeitpunkt der Planung und Vorbereitung der Studien CAMMS223, CARE-MS I und II in der Indikation RRMS nur INF β und Glatirameracetat zugelassen waren. Die anderen genannten Therapiealternativen befanden sich noch in der klinischen Entwicklung und waren daher als Vergleichspräparate nicht verfügbar.

In Ermangelung direkter Vergleichsstudien sollte daher die bestverfügbare Evidenz herangezogen werden, die in Form von Netzwerk-Metaanalysen vorliegt.

Fehlen des aktuellen Cochrane-Reports 2015 zu allen RRMS-Therapeutika

Die aktuellste Arbeit auf diesem Gebiet ist die 2015 erschienene Arbeit der *Cochrane Collaboration*¹³.

In dieser Arbeit wurde der relative Nutzen von Interferon-beta-1b, Interferon-beta-1a (Avonex®, Rebif®), Glatirameracetat, Natalizumab, Mitoxantron, Fingolimod, Teriflunomid, Dimethylfumarat, Alemtuzumab 12 mg i.v., pegyliertem Interferon-beta-1a, Daclizumab, Laquinimod, Azathioprin und Immunoglobulinen hinsichtlich der Vermeidung von Schüben und von Behinderungsprogression bestimmt und den durch unerwünschte Ereignisse bedingten Studienabbrüchen gegenübergestellt.

In einem nach den Richtlinien des Cochrane Handbook transparent dargestellten Auswahlverfahren wurden hierfür 39 relevante Studien mit insgesamt 25.113 Patienten identifiziert und nach dem GRADE-System bewertet. Abb. 1 zeigt das Netzwerk der vorhandenen Behandlungsvergleiche aus direkt vergleichenden Studien. Dabei zeigt die Stärke der schwarzen Balken die Anzahl der am jeweiligen direkten Vergleich beteiligten Patienten an. Die Durchmesser der blauen Kreise zeigen jeweils die Anzahl der Studien an, in der die jeweilige Behandlung beteiligt war. Dabei wird deutlich, dass für jede Therapie – mit Ausnahme von Alemtuzumab – eine oder mehrere Placebo-kontrollierte Studien vorlagen. Placebo-kontrollierte Studien stellen in der Netzwerkmetaanalyse unverkennbar den größten Anteil dar, wodurch die Überzahl an Placebo-kontrollierten Studien besonders deutlich wird.

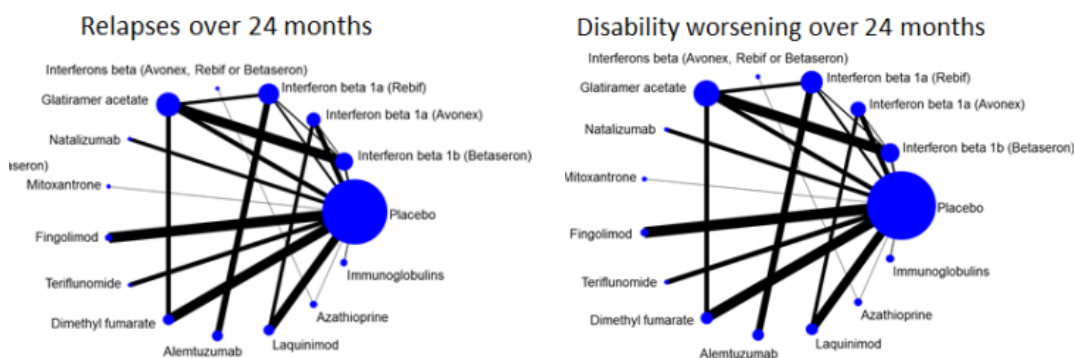


Abb. 1: Netzwerk der vorhandenen Behandlungsvergleiche aus direkten Studien (schwarze Balken)

Abb. 1 zeigt somit, dass die Forderung des G-BA, direkte Vergleichsstudien gegenüber allen anderen zugelassenen Therapiealternativen vorzulegen, für keinen Wirkstoff erfüllt werden kann. Weiterhin ist nochmals herauszustellen, dass Alemtuzumab das einzige Arzneimittel mit ausschließlich aktiv kontrollierten Studien ist, was die hohe Relevanz und Aussagekraft des Studienprogramms von Alemtuzumab unterstreicht.

Hinsichtlich der Vermeidung von Schüben nimmt Alemtuzumab 12 mg i.v. in der Netzwerk-Metaanalyse über 12 und 24 Monate den „Spitzenplatz“ ein. Alemtuzumab war gegenüber einer Behandlung mit Fingolimod (RR: 0,64; 95 % KI [0,52; 0,79]), Azathioprin (RR: 0,60; 95 % KI [0,41; 0,89]), Glatirameracetat (RR: 0,56; 95 % KI [0,46; 0,67]), Teriflunomid (RR: 0,52; 95 % KI [0,41; 0,67]), Rebif (RR: 0,54; 95 % KI [0,46; 0,62]) sowie Dimethylfumarat (RR: 0,52; 95 % KI [0,42; 0,64]) bezüglich der Schubrate über 24 Monate signifikant überlegen:

¹³ Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. The Cochrane database of systematic reviews 2015; 9:CD011381

„Network meta-analysis showed that, in terms of a protective effect against the recurrence of relapses in RRMS during the first 24 months of treatment, alemtuzumab, mitoxantrone, natalizumab, and fingolimod outperformed other drugs. The most effective drug was alemtuzumab (...)“¹³.

Bezüglich der Vermeidung von Behinderungsprogression liegt Alemtuzumab hinter Mitoxantron an zweiter Stelle, ohne dass der Unterschied zu Mitoxantron signifikant ist, wobei Alemtuzumab allen anderen Vergleichspräparaten mit Ausnahme von Azathioprin und IFN β signifikant überlegen ist:

„The most effective treatments were mitoxantrone ..., alemtuzumab ... and natalizumab...“¹³

In der zweidimensionalen Betrachtung von Abbruchraten über 24 Monate und der Wirksamkeit nimmt Alemtuzumab 12 mg i.v. sowohl hinsichtlich der Vermeidung von Schüben über 24 Monate als auch in der Vermeidung von Behinderungsprogression den „Spitzenplatz“ ein (Fig. 9, 11). Auch bei der Rate an Abbrüchen über 24 Monate wegen unerwünschter Ereignisse ist Alemtuzumab die beste Therapie mit den wenigsten Abbrüchen. Allerdings ist hier anzumerken, dass es sich bei der Therapie mit Alemtuzumab um eine Therapie in Behandlungsphasen und nicht um eine Dauertherapie handelt. Zudem wurden nur 24 Monate betrachtet, die Entwicklung von Nebenwirkung durch Autoimmunitätsereignisse findet jedoch zeitlich verlagert statt. Zudem weist die niedrige Abbruchrate wegen unerwünschter Ereignisse auf einen intrinsischen Therapievorteil von Alemtuzumab als Induktionstherapie hin.

Die Schlussfolgerungen der Autoren zeigen damit auf, dass trotz der auf 24 Monate Nachverfolgung limitierten Evidenz der inkludierten Studien Alemtuzumab das effizienteste Medikament bei Patienten mit RRMS darstellt¹³.

Fehlen der CADTH-Metaanalyse zu allen RRMS-Therapeutika

Eine weitere Netzwerk-Metaanalyse wurde im Jahr 2013 von der *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* veröffentlicht und im März 2014 noch einmal aktualisiert¹⁴.

Bezugnehmend auf diese Arbeit gehen wir nur auf die Ergebnisse zur klinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit der *Monotherapien* ein und nicht auf die für Kanada spezifischen Analysen zur Kosteneffizienz. In einem nach den PRISMA-Richtlinien transparent dargestellten Auswahlverfahren wurden hierfür 27 relevante Studien mit insgesamt 16.998 Patienten identifiziert (s. Appendices 6-8).

In dieser Arbeit wird der relative Nutzen von Alemtuzumab 12 mg i.v. und 24 mg i.v., von Dimethylfumarat, Fingolimod, Glatirameracetat, IFN β -1a 30 μ g i.m. 1 \times wöchentlich und 60 μ g i.m. 1 \times wöchentlich, IFN β -1a 22 μ g s.c. 3 \times pro Woche und 44 μ g s.c. 3 \times pro Woche, IFN β -1b 250 μ g s.c. jeden 2. Tag, Natalizumab, Teriflunomid 7 mg p.o. 1 \times täglich und 14 mg p.o. 1 \times täglich hinsichtlich der jährlichen Schubrate und des Auftretens von Behinderungsprogression bestimmt. Für MRT-Befunde und unerwünschte Ereignisse reicht das Datenmaterial dagegen für die Durchführung von Netzwerk-Metaanalysen nicht aus.

Hinsichtlich der jährlichen Schubrate nimmt in der Netzwerk-Metaanalyse (s. Fig. 3) Alemtuzumab den Spitzenplatz ein, wobei Alemtuzumab 12 mg i.v. allen Vergleichspräparaten mit Ausnahme der nicht zugelassenen Dosis von Alemtuzumab 24 mg i.v. signifikant überlegen ist (s. Table 23). In der Vermeidung von Behinderungsprogression nimmt in der entsprechenden Netzwerk-Metaanalyse (s. Fig. 5) Alemtuzumab ebenfalls den Spitzenplatz ein, wobei Alemtuzumab 12 mg i.v. allen Vergleichspräparaten mit Ausnahme der nicht zugelassenen Dosis von Alemtuzumab 24 mg i.v. signifikant überlegen ist (s. Table 24)¹⁴.

¹⁴ CADTH (2013): CADTH therapeutic review. Comparative clinical and cost-effectiveness of drug therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis. Stand: März 2014 [Zugriff: 28.01.2016]. URL: https://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004_RRMS_ScienceReport_e.pdf.

Fehlen weiterer Metaanalysen zu Alemtuzumab aus HTA-assessments

Des Weiteren wurde im Mai 2014 die *NICE technology appraisal guidance 312* veröffentlicht¹⁵, in der das von Genzyme zu Alemtuzumab eingereichte Dossier bewertet wurde. Dieses Dossier enthält für die vergleichende Bewertung der klinischen Wirksamkeit drei Netzwerk-Metaanalysen und zwei nicht-adjustierte indirekte Vergleiche.

Auf Basis dieser Analysen bewertete Professor Carole Longson, NICE Health Technology Evaluation Centre Director in einer Pressemitteilung Alemtuzumab wie folgt¹⁶: *“We are very pleased to be able to recommend alemtuzumab for adults with relapsing-remitting multiple sclerosis. Evidence has shown that **alemtuzumab is more effective and less expensive than current similar treatments for those with severe relapsing-remitting MS.** The NICE Committee heard from clinical specialists and patients during the appraisal process who described alemtuzumab as a revolutionary treatment for some people, allowing them to live their lives as they had before their diagnosis.”*

Die NICE-Guidance beschreibt die Bewertungssituation von Alemtuzumab 12mg wie folgt:

1. *Alemtuzumab (Lemtrada, Genzyme) is an antibody that binds to cells of the immune system (B and T cells), causing their destruction. The way in which alemtuzumab slows the decline of active relapsing–remitting multiple sclerosis is not fully understood. **Alemtuzumab has a UK marketing authorisation for treating adults with relapsing–remitting multiple sclerosis with active disease defined by clinical or imaging features.** The recommended dosage of alemtuzumab is 12 mg/day administered by intravenous infusion for 2 treatment courses. The initial treatment course lasts 5 consecutive days, followed 12 months later by the second treatment course of 3 consecutive days.*

2. *The price of alemtuzumab is £7045 per 12 mg vial, which equates to £56,360 for the full course of treatment consisting of 5 daily consecutive 12 mg doses in year 1, followed by 3 daily consecutive 12 mg doses 12 months later in year 2. Costs may vary in different settings because of negotiated procurement discounts.*

Damit befürwortet das NICE die Verwendung von Alemtuzumab 12 mg in der gesamten von der EMA zugelassenen Indikationsbreite bei Arzneimittelkosten, die den deutschen Kosten in etwa entsprechen.

Die gleichen, nicht öffentlich zugänglichen Netzwerkmetaanalysen lagen auch der Bewertung des *Scottish Medicines Consortium (SMC)* zu Grunde. Diese positive Bewertung von Alemtuzumab als erstattungsfähiges Medikament in der gesamten EMA-Zulassung wurde im April 2014 veröffentlicht^{15,17}.

[...] Die Schlussfolgerungen der Autoren zeigen auf, dass trotz der limitierten Evidenz auf 24 Monate der Nachverfolgung der inkludierten Studien Alemtuzumab, Natalizumab und Fingolimod die „beste Wahl“ zur Verhinderung von klinischen Schüben bei Patienten mit RRMS darstellen¹³. Für Alemtuzumab liegt bezüglich der Wirksamkeit somit auch im Vergleich zu anderen Therapiealternativen ein **therapeutischer Vorteil** vor. [...]

¹⁵ NICE (2014): Alemtuzumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis; Technology appraisal guidance ta312. [Zugriff: 28.01.2016]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta312/resources/alemtuzumab-for-treating-relapsingremitting-multiple-sclerosis-82602423084229>

¹⁶ NICE (2014): NICE recommends new treatment option for patients with multiple sclerosis; NICE has recommended the use of Genzyme's multiple sclerosis drug alemtuzumab (also known as Lemtrada); Stand: 28.05.2014. [Zugriff: 01.02.2016]. URL: <https://www.nice.org.uk/News/Press-and-Media/nice-recommends-new-treatment-option-for-patients-with-multiple-sclerosis>.

¹⁷ SMC (2014): Alemtuzumab, 12mg, concentrate for solution for infusion (Lemtrada®); SMC No. (959/14) [Zugriff: 28.01.2016]. URL: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/alemtuzumab_Lemtrada_FINAL_April_2014_amended_24.04.14_02.07.14_for_website.pdf

Vom Stellungnehmer wird folgende Änderung des Therapiehinweises im 7. Absatz des Abschnitts „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ als zwingend notwendig erachtet:

Direkte Vergleichsstudien gegenüber anderen zugelassenen Therapiealternativen wie Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat, oder Teriflunomid sowie Fingolimod oder Natalizumab liegen nicht vor. ~~Vorteile zu positiven Behandlungseffekten von Alemtuzumab gegenüber diesen Therapiealternativen sind damit nicht belegt.~~ Allerdings wurde von der Cochrane Collaboration eine Netzwerkmetaanalyse durchgeführt, welche den relativen Nutzen von Interferon-beta-1b, Interferon-beta-1a (Avonex, Rebif), Glatirameracetat, Natalizumab, Mitoxantron, Fingolimod, Teriflunomid, Dimethylfumarat, Alemtuzumab, pegyliertem Interferon-beta-1a, Daclizumab, Laquinimod, Azathioprin und Immunglobulinen hinsichtlich der Vermeidung von Schüben und von Behinderungsprogression untersucht. Über einen Zeitraum von 24 Monaten zeigte Alemtuzumab bezüglich der Vermeidung von Schüben (Ausnahme: Mitoxantron, Natalizumab) sowie bei der Vermeidung einer Behinderungsprogression (Ausnahme: Azathioprin, Mitoxantron, Interferon-beta) einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu den Therapiealternativen.

Bewertung:

Die vorgelegten Netzwerkmetaanalysen und Health Technology Assessments (HTA) bestätigen die im Therapiehinweis getroffene Aussage, dass Alemtuzumab in direkten Vergleichsstudien ausschließlich gegenüber Interferon untersucht wurde. In den Publikationen finden sich keine Hinweise auf weitere direkt vergleichende Studien mit Alemtuzumab die in den Therapiehinweis aufzunehmen sind.

Dass weitere Arzneimittel zur Behandlung der RRMS zum Teil erst nach Beginn der Studienplanung zugelassen wurden, ändert nichts an der Richtigkeit der Aussage, dass direkt vergleichende Studien außer zu Interferon beta-1a fehlen. Dies ist aus Sicht der Krankenversorgung zur Therapieeinleitung essentiell und für eine vergleichende validen Bewertung im Therapiefeld zwingend. Gleichwohl können grundsätzlich auch aus Netzwerkmetaanalysen Informationen zum Vergleich von Therapieoptionen abgeleitet werden, sofern diese adäquat durchgeführt wurden und Studien in hoher methodischer Qualität vorliegen. Die in Netzwerkanalysen eingeschlossenen Studien müssen vergleichbar sein, zum Beispiel bezüglich der eingeschlossenen Patienten und der Definition der, Endpunkte.

Vom Stellungnehmer wurden Netzwerkmetaanalysen der Cochrane Collaboration¹³ und der Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)¹⁴ sowie ein Bewertungsbericht des National Institute for Health and Care Excellence (NICE)¹⁵, der ebenfalls Netzwerkmetaanalysen enthält, vorgelegt.

In der Netzwerkmetaanalyse der Cochrane Collaboration wurden Immunmodulatoren und Immunsuppressiva zur Behandlung der RRMS analysiert. Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass Alemtuzumab, Natalizumab und Fingolimod hinsichtlich der Verhinderung von Schüben am wirksamsten sind, wobei aufgrund der vorliegenden Studien diese Aussage nur für eine Nachverfolgungszeit von 24 Monaten getroffen werden kann. Für die Verhinderung der Behinderungsprogression über 24 Monate liegen nur für Natalizumab Schätzungen auf Basis von Studien mit mindestens moderater Qualität vor. Für die anderen Wirkstoffe erfolgt die Schätzung auf Basis von Studien mit sehr niedriger oder niedriger Qualität. Die Autoren selbst raten zur konservativen Interpretation der Ergebnisse, da relativ wenige Studien in die Analyse eingeschlossen wurden und adressieren den Bedarf direkt vergleichender Studien. Insofern können aus der Netzwerkanalyse nicht hinreichend sicher Aussagen zur Wirksamkeit von Alemtuzumab im Vergleich zu weiteren Therapieoptionen abgeleitet werden.

Die Netzwerkmetaanalyse des CADTH wurde mit dem Ziel durchgeführt die Wirksamkeit und die Kosteneffektivität der verfügbaren Wirkstoffe zur Behandlung der RRMS zu vergleichen. Aufgrund der Heterogenität der eingeschlossenen Studien ist die Netzwerkmetaanalyse jedoch nicht zum Vergleich der Wirksamkeit von Alemtuzumab mit der von anderen Wirkstoffen

zur Behandlung der RRMS geeignet. Die eingeschlossenen Studien unterscheiden sich hinsichtlich der Patientenpopulationen (z. B. vorbehandelte und nicht-vorbehandelte Patienten, Patienten mit unterschiedlichen EDSS-Ausgangswerten und unterschiedlicher Erkrankungsdauer), Behandlungszeiträume (z. B. 2- und 3-jährige Behandlung mit Alemtuzumab) und Operationalisierung von Endpunkten (z. B. SAD). Die Unterschiede zwischen den eingeschlossenen Studien(-populationen) werden als so erheblich angesehen, dass auf Grundlage dieser Studien eine valide Aussage zum Vergleich der Wirksamkeit der einzelnen Arzneimittel nicht abgeleitet werden kann.

Bei der britischen Bewertungsinstitution NICE hat der Hersteller Netzwerkanalysen eingereicht, auf deren Grundlage das NICE Lemtrada® als wirksam und kosteneffektiv eingestuft und es in den Leistungskatalog aufgenommen hat. Unter 4.11 folgende werden eine Vielzahl von Einschränkungen der Netzwerkanalyse diskutiert wie unvollständige Evidenz, dass eine Per-Protokoll-Analyse sachgerechter gewesen wäre und dass die Ergebnisse der Subgruppen nicht robust sind. In die gepoolte Analyse wurden vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patienten aus den beiden Phase III Studien und aus der direkte vergleichenden Phase II Studien zusammengefasst. Die zugrunde liegenden Analysen sind nicht vollständig öffentlich zugänglich und können daher nicht abschließend bewertet werden. Somit können sie auch nicht zur Ableitung von Aussagen zur Wirksamkeit von Alemtuzumab im Vergleich zu weiteren Therapieoptionen herangezogen werden. Die gleiche Analyse liegt der Beurteilung des *Scottish Medicines Consortium (SMC)* zu Grunde.

Die Netzwerkanalysen der CADTH und die vom Hersteller bei NICE eingereicht wurde stellen jeweils die Grundlage für eine gesundheitsökonomische (Kosten-Nutzen-)Bewertung in anderen Gesundheitssystemen dar.

Im Ergebnis stellen die vorgelegten Netzwerkmetaanalysen vor dem Hintergrund der beschriebenen Mängel nur scheinbar quantitative Vergleiche der Therapieoptionen dar und sind statistisch nicht belastbar. Sie haben vielmehr einen deskriptiven Charakter und ermöglichen somit qualitative Vergleiche analog der zur Abwägung durch den G-BA herangezogenen Nebenwirkungsprofile aufgrund der Angaben in den Fachinformationen.

Vorschlag:

Keine Änderung

Sicherheit

6. Einwand: Daten zur Sicherheit von Alemtuzumab im Vergleich zu IFN-beta

Ergebnisse zur Sicherheit aus RCT für eine Studiendauer von 2 Jahren

CARE-MS I und CARE-MS II sind zwei Phase III-Studien, deren initiale Studiendauer 2 Jahre beträgt. Zusätzlich liegen für die auf 3 Jahre ausgerichtete Studie CAMMS223 auch Daten nach 2 Jahren vor.

Angegeben sind die Ergebnisse der Metaanalysen der nach 2 Studienjahren erhaltenen Ergebnisse aus den Studien CAMMS223, CARE-MS I und CARE-MS II für Endpunkte, für die die entsprechenden Auswertungen vorlagen.

Tab. 5: Ergebnisse je Endpunkt für die Bewertung von Alemtuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit RRMS nach 2 Jahren

Endpunktkategorie und Ausprägung	Effektschätzer	p-Wert
Vergleich von Alemtuzumab 12 mg versus IFN-beta-1a s.c. 44 µg	95 % KI []; <i>p</i> _α -Wert für Heterogenität Ergebnis der Meta-Analysen	für den Behandlungsvergleich
Unerwünschte Ereignisse		

Endpunktkategorie und Ausprägung		Effektschätzer	p-Wert
Vergleich von Alemtuzumab 12 mg versus IFN-beta-1a s.c. 44 µg		95 % KI []; <i>p_Q-Wert für Heterogenität</i> Ergebnis der Meta-Analysen	für den Behandlungsvergleich
	Unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)	RR: 1,042 ^{b, d} [1,013; 1,072] ; <i>p_Q = 0,9233</i> OR: 2,542 ^b [1,415; 4,567] ; <i>p_Q = 0,4048</i>	0,0040 0,0018
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)	RR: 0,953 ^{b, d} [0,690; 1,315] ; <i>p_Q = 0,1850</i> OR: 0,943 ^b [0,635; 1,399] ; <i>p_Q = 0,1794</i>	0,7693 0,7704
	Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten (Gesamtrate)	RR: 0,297 ^b [0,177; 0,497] ; <i>p_Q = 0,6858</i> OR: 0,277 ^b [0,162; 0,477] ; <i>p_Q = 0,6987</i>	<0,0001 <0,0001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse^h			
	Schilddrüsenerkrankungen (SOC Endocrine Disorders)	RR: 3,414 ^{b, f} [2,086; 5,589] ; <i>p_Q = 0,2781</i> OR: 3,945 ^{b, f} [2,323; 6,700] ; <i>p_Q = 0,2769</i>	< 0,0001 < 0,0001
	Protocol defined ITP	OR _{Peto} : 0,833 ^a [0,235; 2,960] ; <i>p_Q = 0,8578</i>	0,7776
	Goodpasture-Syndrom (Anti-GBM-Erkrankung)	OR _{Peto} : 7,321 ^{a, e} [0,145; 369,0]	0,3196
	Infusionsreaktionen	>89 % (Infusionsreaktionen treten unter Interferon beta-1a per definitionem nicht auf, Berechnung eines relativen Risikos nicht sinnvoll)	-
	Infektionen (SOC Infections and Infestations)	RR: 1,315 ^b [1,100; 1,573] ; <i>p_Q = 0,0462</i> OR: 2,018 ^b [1,579; 2,580] ; <i>p_Q = 0,3317</i>	0,0027 <0,0001
	Kardiale Ereignisse	RR: 3,868 ^b [0,936; 15,983] ; <i>p_Q = 0,0005</i> OR: 4,369 ^b [0,965; 19,782] ; <i>p_Q = 0,0005</i>	0,0617 0,0557
	Grippeähnliche Symptome	RR: 0,284 ^b [0,157; 0,511] ; <i>p_Q = 0,0122</i> OR: 0,222 ^b [0,113; 0,435] ; <i>p_Q = 0,0159</i>	<0,0001 <0,0001
	Reaktionen an der Injektionsstelle	Ereignisse des PT Injection site erythema sind unter Therapie mit Rebif sehr häufig (13,9 % - 29,9 %) und in den	-

Endpunktkategorie und Ausprägung		Effektschätzer	p-Wert
Vergleich von Alemtuzumab 12 mg versus IFN-beta-1a s.c. 44 µg		95 % KI []; <i>p_Q-Wert für Heterogenität</i> Ergebnis der Meta-Analysen	für den Behandlungsvergleich
		Alemtuzumab-Behandlungsgruppen nicht aufgetreten.	
	Erhöhung der ALT-Werte	OR _{Peto} : 0,113 ^a [0,050; 0,256] ; <i>p_Q = 0,2772</i>	<0,0001
	Kopfschmerzen	RR: 2,388 ^b [1,717; 3,321] ; <i>p_Q = 0,0398</i> OR: 3,918 ^b [2,482; 6,186] ; <i>p_Q = 0,0471</i>	<0,0001 <0,0001
^a Peto-Methode für Odds Ratios und Metaanalysen ^b Metaanalysen mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird ^c Metaanalyse der Ergebnisse aus CARE-MS I und CARE-MS II nach 2 Jahren und CAMMS223 nach 3 Jahren ^d Metaanalyse der Ergebnisse der Studien CARE-MS I und CARE-MS II ^e Ergebnis der CAMMS223-Studie, in den Studien CARE-MS I und CARE-MS II sind keine Fälle von AntiGBM-Erkrankung aufgetreten ^f abweichend von den Auswertungen anderer unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse unter Berücksichtigung von den Ergebnissen der Studien CAMMS223 <p><i>p_Q</i>: Überschreitungswahrscheinlichkeit <i>p_Q</i> auf Grundlage der Cochran Q-Statistik als Maß für die Heterogenität der in den Metaanalysen zusammengefassten Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>p_Q ≥ 0,2</i>: In diesem Fall wurde eine gute Homogenität der in einer Metaanalyse zusammenzuführenden Studien als gegeben angesehen. - <i>p_Q < 0,2</i>: In diesem Fall kann eine Heterogenität der Studien nicht ausgeschlossen werden. 			

Aufgrund der Infusionsreaktionen, die bei fast allen Patienten, die mit Alemtuzumab 12 mg behandelt werden, auftreten, sind die Gesamtrate von unerwünschten Ereignissen, sowie der Anteil an Patienten mit kardialen Ereignissen und mit Kopfschmerzen unter Therapie mit Alemtuzumab 12 mg erhöht. Diese Ereignisse treten innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion auf und haben keine dauerhafte Beeinträchtigung der Patienten zur Konsequenz.

In der Alemtuzumab-Behandlungsgruppe gab es signifikant weniger unerwünschte Ereignisse, die zu einem Behandlungsabbruch führten als in der Rebif® 44 µg-Behandlungsgruppe.

Die Behandlung mit Alemtuzumab 12 mg ist jedoch mit einem erhöhten Risiko für spezielle unerwünschte Ereignisse verbunden:

- Autoimmunerkrankungen (z. B. Schilddrüsenerkrankungen, ITP, AntiGBM-Erkrankung)
- Infusionsreaktionen (z. B. Übelkeit, kardiale Ereignisse, Kopfschmerzen, Rötung, Juckreiz)
- Infektionen

Dementsprechend erfordert die Behandlung mit Alemtuzumab 12 mg eine gute Aufklärung der Patienten, die Anwendung durch geschulte MS-Experten und ein konsequentes Monitoring der Patienten über 48 Monate nach der letzten Infusion. Durch stringente Umsetzung der im RMP vorgeschriebenen Maßnahmen können die unerwünschten Ereignisse frühzeitig erkannt und behandelt werden.

Spezielle Sicherheitsrisiken, die mit der Behandlung mit Interferon beta-1a, s. c., 44 µg (Rebif®) verbunden sind, sind grippeähnliche Symptome, Reaktionen an der Injektionsstelle und eine Erhöhung der ALT-Werte.

Vom Stellungnehmer wird folgende Änderung des Therapiehinweises im 6. Absatz des Abschnitts „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ als zwingend notwendig erachtet:

„Die Behandlung mit Alemtuzumab kann zur Bildung von Autoantikörpern und einem erhöhten Risiko für autoimmun vermittelte Erkrankungen, einschließlich idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP), Schilddrüsenerkrankungen oder in seltenen Fällen Nephropathien (z. B. Goodpasture-Syndrom), führen. Im Vergleich zur Therapie mit Interferonen (IFN) zeigten sich vermehrt ihrer Art nach schwere, Diese Nebenwirkungen können auch zeitverzögert nach der Behandlung auftreten Nebenwirkungen, woraus sich die Notwendigkeit einer 48-monatigen Nachbeobachtung nach letzter Infusion ergibt.“

Bewertung:

Wie bereits bei Bewertung des 2. Einwand von Genzyme erläutert, wurde die in die Metaanalyse des Stellungnehmers eingeschlossene Studie Coles 2008 (CAMMS223) nicht eingeschlossen.

Der G-BA hat sich im Abschnitt „Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen“ des Therapiehinweises mit den in den Publikationen Cohen¹ und Coles² berichteten Nebenwirkungen auseinandergesetzt. Aufgrund der unter Alemtuzumab aufgetretenen schwerwiegenden Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtschau der in den Studien aufgetretenen Nebenwirkungen ein qualitativer Nachteil von Alemtuzumab.

Der Stellungnehmer führt selbst aus, dass die Anwendung von Alemtuzumab mit einem erhöhten Risiko für spezielle unerwünschte Ereignisse (Autoimmunerkrankungen, Infusionsreaktionen und Infektionen) verbunden ist und verweist auf die Erforderlichkeit der Aufklärung der Patienten, die Anwendung durch geschulte MS-Experten und ein konsequentes Monitoring der Patienten.

Es kann aufgrund der Kenntnis der Studienmedikation durch die Patienten nicht ausgeschlossen werden, dass die höheren Abbruchraten unter Interferon in den Studien Cohen¹ und Coles² (dargestellt in Tabelle 3 des Therapiehinweises) auf Grund von unerwünschten Ereignissen während der Behandlung (zumindest teilweise) auch durch das offene Studiendesign und die Kenntnis der Studienmedikation durch die Patienten und den Wunsch das Testpräparat zu erhalten bedingt sein könnten.

Vorschlag:

Keine Änderung

7. Einwand: Fehlen der Ergebnisse zur Sicherheit aus RCT für eine Studiendauer von 3 Jahren

Die Studie CAMMS223 war von Beginn an als eine drei Jahre dauernde randomisierte kontrollierte Studie geplant und die Patienten sind entsprechend behandelt worden, so dass die Aussagen aus dieser Studie eine hohe Ergebnissicherheit haben.

Tab. 6: Ergebnisse je Endpunkt für die Bewertung von Alemtuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit RRMS aus RCT nach 3 Jahren (Ergebnisse der CAMMS223-Studie)

Endpunktkategorie und Ausprägung		Effektschätzer	p-Wert
Vergleich von Alemtuzumab 12 mg versus IFN-beta-1a s.c. 44 µg		95 % KI [] Ergebnis aus CAMMS223 (Monat 0 bis Monat 36)	für den Behandlungsvergleich
Unerwünschte Ereignisse			
	Unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)	Ereignisrate von 100 % in beiden Behandlungsarmen	-

Endpunktkategorie und Ausprägung		Effektschätzer	p-Wert
Vergleich von Alemtuzumab 12 mg versus IFN-beta-1a s.c. 44 µg		95 % KI [] Ergebnis aus CAMMS223 (Monat 0 bis Monat 36)	für den Behandlungsvergleich
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)	RR: 0,951 [0,581; 1,556] OR: 0,937 [0,495; 1,773] ARR ^c : -0,011 [-0,123; 0,101]	0,8418 0,8418 0,8418
	Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten (Gesamtrate)	RR: 0,305 [0,103; 0,905] OR: 0,278 [0,088; 0,883] ARR ^c : -0,084 [-0,156; -0,013]	0,0324 0,0299 0,0205
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
	Schilddrüsenerkrankungen (SOC Endocrine Disorders)	RR: 13,38 [3,261; 54,85] OR: 17,50 [4,043; 75,75] ARR ^c : 0,231 [0,146; 0,317]	0,0003 0,0001 < 0,0001
	Protocol defined ITP	RR: 0,991 [0,062; 15,94] ARR ^c : 0 ^d [-0,026; 0,026]	0,9947 0,9947
	Goodpasture-Syndrom (AntiGBM-Erkrankung)	OR _{Peto} : 7,321 [0,145; 369,0] ARR ^c : 0,009 [-0,016; 0,0345]	0,3196 0,4800
	Infusionsreaktionen	>90 % (Infusionsreaktionen treten unter Interferon beta-1a per definitionem nicht auf, Berechnung eines relativen Risikos nicht sinnvoll)	-
	Infektionen (SOC Infections and Infestations)	RR: 1,465 [1,141; 1,882] OR: 2,359 [1,360; 4,090] ARR ^c : 0,209 [0,079; 0,339]	0,0028 0,0023 0,0016
	Kardiale Ereignisse	RR: 1,321	0,3740

Endpunktkategorie und Ausprägung		Effektschätzer	p-Wert
Vergleich von Alemtuzumab 12 mg versus IFN-beta-1a s.c. 44 µg		95 % KI [] Ergebnis aus CAMMS223 (Monat 0 bis Monat 36)	für den Behandlungs- vergleich
		[0,715; 2,440] OR: 1,394 [0,671; 2,894] ARR ^c : 0,045 [-0,053; 0,144]	0,3728 0,3704
	Grippeähnliche Symptome	RR: 0,511 [0,298; 0,878] OR: 0,426 [0,217; 0,838] ARR ^c : -0,142 [-0,251; -0,033]	0,0151 0,0134 0,0109
	Reaktionen an der Injektionsstelle	Ereignisse des PT Injection site erythema sind unter Therapie mit Rebif sehr häufig (32,7 %) und in den Alemtuzumab-Behandlungsgruppen nicht aufgetreten.	-
	Erhöhung der ALT-Werte	OR _{Peto} : 0,125 [0,031; 0,513] ARR ^c : -0,074 [-0,127; -0,022]	0,0039 0,0055
	Kopfschmerzen	RR: 2,553 [1,771; 3,680] OR: 5,091 [2,827; 9,169] ARR ^c : 0,377 [0,255; 0,500]	<0,0001 <0,0001 <0,0001
°ARR: Absolute Risikoreduktion			

Das Bild, das sich aus den Ergebnissen der 3-Jahres-Studie CAMMS223 ergibt, ist konsistent mit dem Bild, das aus den Studienergebnissen von CARE-MS I und CARE-MS II abgeleitet werden kann.

Die Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war wie oben dargestellt in den beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich. Ein Vorteil von Alemtuzumab spiegelt sich in einer signifikant niedrigeren Rate an Therapieabbrüchen von Alemtuzumab 12 mg im Vergleich zu Interferon beta-1a aufgrund von unerwünschten Ereignissen wider.

Aufgrund der Infusionsreaktionen, die bei fast allen Patienten, die mit Alemtuzumab 12 mg behandelt werden, auftreten, sind der Anteil an Patienten mit Kopfschmerzen (signifikant) und mit kardialen Ereignissen (nicht signifikant) unter Alemtuzumab erhöht. Diese Ereignisse treten innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion auf und haben keine dauerhafte Beeinträchtigung der Patienten zur Konsequenz.

In Bezug auf grippeähnliche Symptome und Reaktionen an der Injektionsstelle zeigte sich Alemtuzumab 12 mg der zweckmäßigen Vergleichstherapie gegenüber als überlegen (signifikant selteneres Auftreten der genannten Ereignisse). Durch diese unerwünschten Ereignisse von Interferon beta-1a sind die Patienten gegebenenfalls chronisch beeinträchtigt. Die fehlende Beeinträchtigung durch grippeähnliche Symptome wurde durch den G-BA im Nutzenbewertungsverfahren zu Fingolimod als „bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“ angesehen¹⁸.

Spezifische Sicherheitsrisiken, die bei der Behandlung mit Alemtuzumab 12 mg zu beachten sind, sind eine erhöhte Infektionsgefahr, Schilddrüsenerkrankungen, immuntrombozytopenische Purpura sowie Glomerulonephritis. Diesen Sicherheitsrisiken wird mit einem stringenten Monitoring begegnet, das eine frühzeitige Diagnose und Behandlung auftretender Ereignisse gewährleistet.

Ein spezifisches Sicherheitsrisiko bei der Behandlung mit Interferon beta-1a ist die potentiell leberschädigende Wirkung, die durch eine im Vergleich zu Alemtuzumab 12 mg signifikant höhere Wahrscheinlichkeit einer Erhöhung der ALT-Werte gezeigt wird.

Bewertung:

Wie bereits bei Bewertung des 2. Einwand von Genzyme erläutert, wurde die in die Metaanalyse des Stellungnehmers eingeschlossene Studie Coles 2008 (CAMMS223) nicht eingeschlossen.

Aus der Studie ergibt sich jedoch, wie in der Stellungnahme ausführt, kein anderes Bild hinsichtlich der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse als in den bei Erstellung des Therapiehinweises berücksichtigten Phase-III-Studien.

Die geringere Rate grippeähnlicher Symptome unter Alemtuzumab im Vergleich zu Interferon wurde in die Abwägung des G-BA einbezogen (vgl. 1. Absatz Abschnitt „Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen“). Gleichwohl wurde in der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen ein qualitativer Nachteil von Alemtuzumab abgeleitet.

Vorschlag:

Keine Änderung.

8. Einwand: Fehlende weitere Langzeitdaten zur Sicherheit von Alemtuzumab

Fehlende weitere Langzeitdaten zur Sicherheit von Alemtuzumab

Der G-BA äußert sich auf Seite 11 des Therapiehinweises zu Alemtuzumab wie folgt: *„Zu den unter Alemtuzumab aufgetretenen schwerwiegenden Nebenwirkungen 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. Insbesondere aufgrund dieser Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtschau der in den Studien aufgetretenen Nebenwirkungen ein qualitativer Nachteil von Alemtuzumab.“*

¹⁸ G-BA (2015): Tragende Gründe 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 - Fingolimod (Ablauf der Befristung), vom 01. Oktober 2015. [Zugriff: URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3380/2015-10-01_AM-RL-XII_2015-04-01-D-157_Fingolimod-Abf-Befr_TrG.pdf]

Dieser Einschätzung liegen nicht alle Daten zum Sicherheitsprofil von Alemtuzumab zu Grunde. Weiterhin muss das Sicherheitsprofil von Alemtuzumab mit dem der im Entwurf des Therapiehinweises als relevant genannten Therapiealternativen verglichen werden.

Die Sicherheitsdaten der CARE MS I und II Studie lassen singular betrachtet nur einen begrenzten Zeitraum für Schlussfolgerungen über die Sicherheit zu^{1,2}. Die EMA betrachtete im Zulassungsverfahren zu Alemtuzumab auch die Studie CAMMS223 und deren Follow-Up^{3,4,5}. Hierin wurde ein wesentlich längerer Zeitraum überblickt und dies führte zu keiner Einschränkung bei der Verordnung von Alemtuzumab, sondern ermöglicht dem Arzt und Patienten nach Abwägung des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses eine Therapieentscheidung⁵.

Bereits 2014/2015 wurden Reviews mit einer erweiterten Sicherheitsdatenlage zu den Patienten dieser Studien veröffentlicht^{6,7,19}. Die Autoren überblickten zum betrachteten Zeitpunkt der Publikationen Daten über Alemtuzumab über Zeiträume von 4, 5 und bei einer kleinen Kohorte von 12 Jahren Post-Behandlung und das Sicherheitsprofil wurde als konsistent mit den Daten der Zulassungsstudie beschrieben:

*„Long-term safety data for alemtuzumab are not yet available. However, safety data up to 4 years (CARE-MS extension), 7 years (CAMMS223 extension) or up to 12 years (Cambridge cohort) have thus far been consistent with what was observed in the core clinical trials.”*⁶. Hinsichtlich unter Alemtuzumab auftretender protrahierter Nebenwirkungen autoimmuner Art gibt es zwei Veröffentlichungen zu Kohorten, die über einen längeren Zeitraum nachbeobachtet wurden:

Havrdova et al. berichten 4-Jahres-Ergebnisse einer Fortsetzungsstudie, an der Patienten aus den Phase II- und III-Studien mit Alemtuzumab teilnehmen⁶. Bei Patienten aus den Phase III-Studien lag der Anteil mit einer dritten Alemtuzumab-Behandlung bei 26-31%. In der Teilpopulation nicht-vorbehandelter Patienten (aus den Studien CAMMS223 und CARE-MS I) lag die jährliche Schubrate über 4 Jahre bei 0,16, in der Teilpopulation von Patienten mit Schüben unter Vorbehandlung (Patienten aus CARE-MS II) dagegen bei 0,24. Die jährlichen Schubraten in den Jahren 3 und 4 waren dabei vergleichbar mit den in den Jahren 1-2 beobachteten⁶.

Die häufigsten mit der Infusion von Alemtuzumab assoziierten Reaktionen (IAR) waren Kopfschmerzen (43-56%), Hautausschlag (39-89%), Fieber (16-36%), Übelkeit (14-20%), Nesselsucht (11-26%), Juckreiz (10-28%), Hitzewallungen (8-11%), Schlafstörungen (10-19%), Müdigkeit (7-24%), Schüttelfrost (7-18%), Brustbeschwerden (6-14%) und Atemnot (6-13%). Der Anteil schwerwiegender IAR lag bei 1-3%. Bei 85% der Patienten traten IAR während des ersten Infusionszyklus auf, bei 69% während des zweiten und bei 63% der Patienten mit drittem Infusionszyklus. An 2-6,6% aller Infusionstage musste die Alemtuzumab-Infusion unterbrochen oder die Infusionsrate angepasst werden⁶.

Mit Blick auf die erhöhte Infektionsanfälligkeit nach Alemtuzumab-Infusion zeigte sich in den Follow-up-Daten zu CAMMS223 (Nachbeobachtungszeit bis maximal 7 Jahre), dass die Infektionsrate im ersten Jahr nach Beginn der Alemtuzumab-Behandlung mit 47% ihren Höhepunkt erreichte und danach abnahm. In Jahr 7 betrug sie bei den mit Alemtuzumab behandelten Patienten nur noch 10%. 96% der Infektionen waren leichter bis mittelschwerer Natur und betrafen häufig die oberen Atemwege⁶.

Diese sind auch übersichtlich in den Ergebnissen der Verlängerungsstudie dargestellt⁴:

¹⁹ Tuohy O et al. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015; 86 :208-15

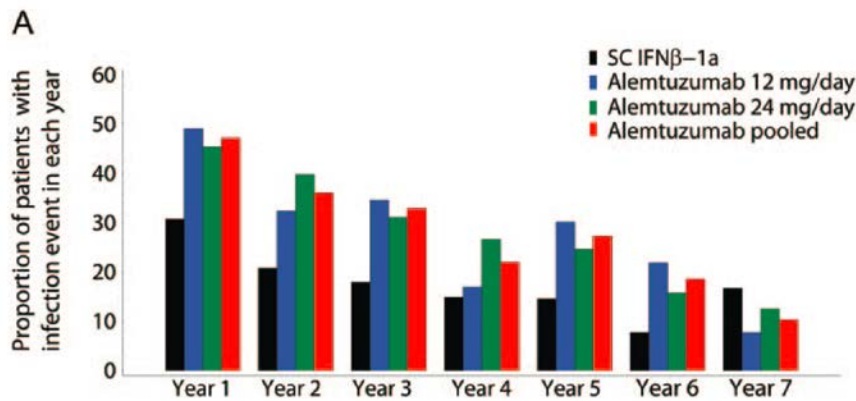


Abb. 2: Anteil der Patienten mit Infektionen pro Jahr⁴

Im Entwicklungsprogramm zu Alemtuzumab wurden 1486 Patienten mit Alemtuzumab behandelt, von denen bei 29 Patienten maligne Neoplasien beobachtet wurden, darunter 6 Schilddrüsenkarzinome. Dies ist vermutlich auf die intensive Überwachung der Schilddrüsenfunktion zurückzuführen; so wurden 4 Fälle im Zuge der Behandlung eines Morbus Basedow entdeckt. Weitere maligne Neubildungen, die bei Alemtuzumab-behandelten Patienten gefunden wurden, waren Basalzellkarzinome (6 Patienten), Mammakarzinome (5 Patienten) und maligne Melanome (4 Patienten)⁶.

Autoimmun bedingte unerwünschte Ereignisse stellen das wichtigste mit der Alemtuzumab-Behandlung assoziierte Risiko dar und betreffen zumeist die Schilddrüse. In den 5-Jahres-Daten zur Studie CAMMS223 wurden bei 39% der mit Alemtuzumab 12 mg/Tag behandelten Patienten und bei 29% der mit Alemtuzumab 24 mg/Tag behandelten Patienten die Schilddrüse betreffende, autoimmun bedingte unerwünschte Ereignisse beobachtet. Die häufigsten Ausprägungen waren dabei Morbus Basedow (65,8% der Fälle), Hypothyreoidismus (20,5%) und subakute Thyroiditis (12,3%). Die Häufigkeit derartiger autoimmun bedingter Reaktionen erreichte dabei im dritten Jahr ihr Maximum und nahm in den nachfolgenden Jahren ab. In den 4-Jahres-Daten der CARE-MS-Studien zeigte sich ebenfalls die größte Häufigkeit von die Schilddrüse betreffenden autoimmun bedingten unerwünschten Ereignissen im 3. Jahr (20,9% der Patienten). Diese nahmen im Jahr 4 ab (12,4%). Über die gesamte 4-jährige Nachbeobachtungsphase der CARE-MS-Studien waren 36% der Patienten betroffen, bei 3,8% der Patienten handelte es sich um schwerwiegende unerwünschte Ereignisse⁶.

In Studie CAMMS223 trat ein Fall von Immunthrombozytopenie (ITP) mit tödlichem Ausgang auf. Daraufhin wurde ein Risk-Management-Plan etabliert, in dem auf Grundlage der Blutuntersuchung Verdachtsfälle für ITP definiert wurden. In dem Entwicklungsprogramm zu Alemtuzumab einschließlich der Fortsetzungsstudien traten bei 1486 Alemtuzumab-Patienten 30 derartige Verdachtsfälle (2%) unter Alemtuzumab auf, die mit Kortikosteroiden, intravenösen Immunglobulinen und ggf. Thrombozytentransfusion erfolgreich behandelt wurden. Weitere Therapien waren Rituximab (4 Patienten) und Splenektomie (1 Patient)⁶.

In den Phase II- und III-Studien traten bei 1486 Alemtuzumab-Patienten 4 Fälle (0,3%) von Glomerulonephritis auf, darunter ein Goodpasture-Syndrom, eine Glomerulonephritis mit positivem Nachweis von anti-glomerulären Basalmembran-Antikörpern und zwei Fälle von membranöser Glomerulonephritis. Der Beginn dieser unerwünschten Ereignisse lag im Bereich von 4-39 Monaten nach der letzten Alemtuzumab-Infusion. Die Fälle sprachen auf die eingeleiteten medizinischen Therapien an⁶.

Tuohy et al. berichten über 87 in einem Studienzentrum in Cambridge, UK nachbeobachtete Patienten, von denen zuvor 20 an der Phase II-Studie SM3 und 67 an CAMMS223 teilgenommen hatten¹⁹. 70% der Patienten waren weiblich, bei der ersten Alemtuzumab-Behandlung betrug das mittlere Alter 33 Jahre (Standardabweichung SD: 8), der EDSS im Mittel 3,8 Punkte (SD: 1,9). 34 Patienten waren mit krankheitsmodifizierenden MS-Therapeutika vorbehandelt worden, davon 31 mit IFNβ, 7 mit Glatirameracetat, 4 mit Mitoxantron und 2 mit Azathioprin¹⁹.

Die Beobachtungsdauer betrug in dieser Studie im Median 7 Jahre (Min-Max: 2,75-12 Jahre). 52% der Patienten dieser Kohorte erhielten genau zwei Behandlungszyklen mit Alemtuzumab. Auf Grund von danach erneut auftretenden Schüben erhielten 36% der Patienten nachfolgend einen, 8% zwei und 1% drei weitere Behandlungszyklen mit Alemtuzumab¹⁹.

Die mittlere jährliche Schubrate über den gesamten Beobachtungszeitraum betrug 0,16 (SD: 0,26). In den zwei Jahren vor dem ersten Alemtuzumab-Zyklus hatte sie dagegen im Mittel bei 1,78 (SD=0,82) gelegen. 43,5% der Patienten zeigten eine über 6 Monate anhaltende Behinderungsreduktion, 32,2% eine über 6 Monate anhaltende Behinderungsprogression. Als integrales Maß für die Änderung des EDSS über die Zeit wurde die Fläche unter der Kurve der EDSS-Änderung im Vergleich zu Baseline verwendet. 49,4% der Patienten zeigten in diesem Maß eine Verbesserung um mehr als 0,5 EDSS-Jahre, dagegen 40,2% eine Verschlechterung um mehr als 0,5 EDSS-Jahre¹⁹.

48% der Patienten entwickelten während der Beobachtungsperiode eine klinisch manifeste Autoimmunerkrankung, weitere 14% zeigten in Laboruntersuchungen neue Autoimmun-Antikörper ohne klinische Manifestation. Im Median traten Autoimmunerkrankungen 32 Monate nach dem ersten Alemtuzumab-Zyklus und 16 Monate nach dem letzten Alemtuzumab-Zyklus auf. 41% der Patienten entwickelten eine die Schilddrüse betreffende Autoimmunerkrankung, davon 63% einen Morbus Basedow, 34 % eine Hypothyreose und 1 Patient eine transiente Thyroiditis.

Drei Patienten (3,5%) entwickelten im Verlauf der Beobachtungsperiode eine Immunthrombozytopenie (ITP). Bei zwei der Patienten stabilisierte sich im weiteren Verlauf die Thrombozytenzahl wieder, ein Patient dagegen zeigte auch nach 6 Jahren noch eine persistierende Thrombozytopenie. Ein Patient entwickelte eine autoimmun bedingte Neutropenie ohne klinische Symptome, ein weiterer Patient erkrankte an einer autoimmun bedingten hämolytischen Anämie, die frühzeitig bei einer Blutbildkontrolle entdeckt wurde. Schließlich entwickelte ein Patient ein Goodpasture-Syndrom, das eine Nierentransplantation erforderlich machte.

11 Patienten erfuhren einen erneuten Ausbruch einer *Varizella Zoster* Infektion, ein weiterer Patient erlitt *eine Varizella Zoster* Neuinfektion. Es wurden keine Infektionen beobachtet, die schwerwiegend waren und eine Krankenhauseinweisung erforderten.

In der Kohorte wurden keine malignen Neoplasien beobachtet. Ein Patient entwickelte einen Morbus Castleman. 12 Patientinnen der Kohorte brachten im Beobachtungszeitraum insgesamt 15 Kinder zur Welt, die Schwangerschaften und Geburten verliefen ohne Komplikationen. 6 männliche Patienten zeugten im Beobachtungszeitraum 7 Kinder, die gesund zur Welt kamen. Die Partnerin eines weiteren männlichen Patienten hatte im Beobachtungszeitraum zunächst nach 17 Wochen eine Fehlgeburt, das nachfolgend lebend geborene Kind dieses Paares zeigte einen angeborenen Herzfehler, der operativ behoben wurde. In der Kohorte gab es keine Hinweise auf die Entwicklung einer Subfertilität¹⁹.

Weitere Daten zur Sicherheitslage wurden daneben über eine Arbeitsgruppe im Klinikum Münster 2015 publiziert⁷. Die Erfahrung der klinischen Studien führte zu der Implementierung extensiver Sicherheitsmaßnahmen, die frühzeitiges Erkennen und eine adäquate Therapie von unerwünschten Wirkungen erlaubt. Die Häufigsten wurden zusammenfassend beschrieben (Übersicht aus⁷):

Unerwünschte Wirkung	Prävalenz ^a	Höchste Inzidenz	Risiko-Monitoring	Management
Infusions-assoziierte Reaktionen	> 90%	Während der Infusion und 24 h danach	Klinisches und technisches Monitoring der Vitalparameter	Kortikosteroide (an den ersten 3 Tagen der Infusion), Antihistamine und/oder Antipyretika (vorab oder nach Bedarf)
Infektionen	66% - 77%	Jahr 1	Regelmäßige Follow-Up Untersuchungen	Herpes Prophylaxe ≥ 1 Monat nach Alemtuzumab
Thyroid-Erkrankungen	30% - 41%	Jahr 3 (Onset 6-61 Monate)	Thyroid-Funktionstest (z.B. TSH)	Vor Alemtuzumab und einmal pro Quartal nach Alemtuzumab für 48 Monate
ITP	1% - 3%	Onset 1-34 Monate	CBC und Differentialblutbild	Vor Alemtuzumab und einmal pro Quartal nach Alemtuzumab für 48 Monate
Glomerulonephritis	0,3%	Onset 4-39 Monate	Serumkreatinin und Urinsedimentanalyse	Vor Alemtuzumab und einmal pro Quartal nach Alemtuzumab für 48 Monate

^a: Prävalenz in allen klinischen Schlüsselstudien

CBC: engl. complete blood count (Anm.: entspricht Großem Blutbild); ITP: Immune Thrombocytopenie; TSH: Thyroid-stimulierendes Hormon

Quelle: ⁷

Die aktuellen Leitlinien der KKNMS treffen die gleiche Aussage zur Sicherheit von Alemtuzumab und zeigen auf, dass unerwünschte Wirkungen ein mit entscheidender Punkt einer Therapie mit Lemtrada® (Alemtuzumab) sind, jedoch ausreichendes Monitoring und eine damit verbundene frühzeitige Behandlung das Risiko für die Patienten minimieren kann²⁰.

Eine Publikation in Form eines Posters über ITP im Zusammenhang mit Alemtuzumab (Stand Dezember 2014) erfolgte 2015 auf dem ECTRIMS-Kongress in Barcelona. Die Auswertung ergab, dass ITPs in 2,3% der Patienten des klinischen Entwicklungsprogrammes auftraten und diese generell auf eine Erst- oder Zweitlinien-Therapie ansprachen. Die ITP-Inzidenz über vier Jahre nach der letzten Alemtuzumab-Exposition ergab, dass 41,2% der IPTs in Jahr 1, 26,5% in Jahr 2, 29,4% in Jahr 3 und 2,9% in Jahr 4 Post-Alemtuzumab auftraten. Dies zeigt auf, dass neben der langanhaltenden erwünschten Wirksamkeit von Alemtuzumab, das Risiko auf das Auftreten einer ITP extrem sinkt und bestätigt die bestehenden Maßnahmen zur sicheren Anwendung von Alemtuzumab. Alle Post-Index ITP-Fälle wurden durch das Sicherheitsmonitoring entdeckt und traten innerhalb 48 Monate nach der letzten Alemtuzumab-Infusion auf. Die Entwicklung einer ITP führte bei diesen Patienten nicht zu einer Beeinflussung der klinischen Wirksamkeit von Alemtuzumab²¹. Von den aufgetretenen Fällen einer ITP im klinischen Entwicklungsprogramm schlugen die Patienten generell auf eine Erst- oder Zweitlinien-Therapie an. Drei Patienten erfuhren eine Spontanheilung, 22 Patienten schlugen auf eine Erstlinien-Therapie an (Steroide, n=16; Steroide + IVIg/Rho(D) Ig, n=7; Steroide + Platelets, n=4; Steroide + Platelets + IVIg/Rho(D) Ig, n=4) und 7 Patienten schlugen auf eine Zweitlinientherapie an (Rituximab, n=6; Splenektomie, n=1)¹⁸.

²⁰ Tackenberg B, Ziemssen T (2015): Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS): Praktische Aspekte der Therapie mit Alemtuzumab. [Zugriff: 28.01.2016]. URL: http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/images/stories/PDF_Dateien/kknms_handbuch_alemtuzumab_2015_webfrei.pdf

²¹ Cuker A, Arnold DL, Cohen JA. Detection and Management of Immune Thrombocytopenia in Alemtuzumab-Treated Patients in the Multiple Sclerosis Clinical Development Program (poster). 31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) 2015

Eine aktuelle Auswertung von Lecumberri et al. mit Stand zum 01. Mai 2015 betrachtete 1486 Alemtuzumab-behandelte Patienten des klinischen Entwicklungsprogrammes und stellte einen Vergleich mit einer retrospektiven Kohorte von 32.348 MS-Patienten her. Hierbei ergab die Auswertung, dass der aktuelle Kenntnisstand zu keiner Annahme eines erhöhten Risikos an Thyroid-Malignomen durch Alemtuzumab führt²².

Weitere Daten über 5 Jahre zur Sicherheit wurden über Patienten der CARE-MS II in der Verlängerungsstudie erhoben. Die Infektionsrate war am höchsten im ersten Jahr nach der ersten Behandlungsphase (63,2%) und nahm in Jahr 5 auf 44,1% ab. Das Auftreten schwerwiegender Infektionen betrug <3% während jeden Jahres. Die Inzidenz Thyroid-assoziiertes unerwünschter Ereignisse erreichte einen Spitzenwert in Jahr 3 (21,8%) und nahm in Jahr 4 (11,9%) und Jahr 5 (10,1%) ab. Die meisten dieser Ereignisse (90%) traten 2 Jahre nach der letzten Behandlungsphase mit Alemtuzumab auf. Das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Thyroid-Ereignisse betrug >3% während jeden Jahres⁸. Die kumulative Inzidenz von Immun-Thrombocytopenie über fünf Jahre betrug 2,8% (n=12). Die kumulative Inzidenz von Glomerulonephritis über fünf Jahre betrug 0,2% (n=1). Alle Fälle von schweren Nebenwirkungen waren behandelbar und es trat zudem kein Todesfall während der Verlängerungsphase auf⁸.

Wie in der "List of Union reference dates and frequency of submission of periodic safety update reports (PSURs)" veröffentlicht in Übereinstimmung mit der ICH guidance wird Lemtrada derzeit alle 6 Monate von dem Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der EMA überprüft. In ihrer letzten Überprüfung, namentlich dem Periodic benefit risk evaluation report (PBRER) mit der Datenperiode 13. September 2014 bis 12. März 2015, traf das PRAC folgende Schlussfolgerung in seinen Empfehlungen vom 8. Oktober 2015²³:

"1. The PRAC, having considered the PSUR in accordance with Article 28(3) of Regulation (EC) No 726/2004, as set out in the appended assessment report, recommends by consensus the maintenance of the terms of the Marketing Authorisation for the above mentioned medicinal product(s).

The Icelandic and the Norwegian PRAC members agree with the above-mentioned recommendation of the PRAC.

2. The current annexes of the Marketing Authorisation for the above-mentioned medicinal product remain unchanged."

Eine Aktualisierung dieses PBRER auf Alemtuzumab (Markenname Lemtrada®), die die kumulativen Informationen aus allen weltweiten Quellen der Globalen Pharmakovigilanz und Epidemiologie (GPE) von Sanofi vom 13. März 2015 bis zum 12. September 2015 zusammenfasst und analysiert, wurde der EMA am 5. November 2015 vorgelegt. In dieser Aktualisierung wird die derzeitige Markterfahrung von kumulativ etwa 4.075 mit Alemtuzumab behandelten Patienten beschrieben, einschließlich 2.772 behandelten Patienten in diesem Referenzzeitraum sowie etwa kumulativ 1.486 Probanden/Patienten in diesem Referenzzeitraum, die mit Alemtuzumab im Rahmen von klinischen Studien behandelt wurden. Der aktuelle PBRER mit dem Referenzzeitraum vom 13. März 2015 bis 12. September 2015 ist konsistent mit dem PBRER des vorherigen Referenzzeitraums: keine neuen Informationen zu potentiell wichtigen Aspekten zu Sicherheit oder Wirksamkeit / Effizienz wurden vom MAH erhalten. Wir gehen daher davon aus, dass die Bewertung des PRAC der EMA zur gleichen Empfehlungen wie im vorherigen PSUR führen wird.

²² Lecumberri B, Arnold DL, Cohen JA. Detection of Thyroid Malignancies in Alemtuzumab-Treated Patients in the Multiple Sclerosis Clinical Development Program (poster). 31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) 2015

²³ EMA (2015): List of Union reference dates and frequency of submission of periodic safety update reports. Stand: 08.10.2015 [Zugriff: 02.02.2016]. URL: www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500133159

Hervorzuheben ist, dass trotz der breiten Datenlage keine unerwünschten Ereignisse bekannt sind, die unter frühzeitigem Erkennen und rechtzeitigem Management bei Patienten nicht zur Minimierung des hochgradig lebensbedrohlichen Risikos führen. Im Gegensatz dazu müssen bei anderen Therapiealternativen lebensbedrohliche Risiken auf irreversible Erkrankungen mit hoher Sterblichkeitsrate, wie z.B. die Entwicklung einer PML, abgewogen werden.

Bewertung:

In seine Bewertung der Arzneimittelrisiken hat der G-BA die Angaben der Publikationen Cohen¹ und Coles² sowie der Fachinformation einbezogen.

Wie bereits bei Bewertung des 2. Einwand von Genzyme erläutert, wurde die in die Metaanalyse des Stellungnehmers eingeschlossene Studie Coles 2008 (CAMMS223) nicht eingeschlossen.

Zu den Publikationen Havrdova⁶, Ruck⁷ und Fox⁸ siehe Bewertung 4. Einwand Genzyme.

In der vom Stellungnehmer aufgeführten Publikation Tuohy¹⁹ werden die Ergebnisse einer ein-armigen Kohortenstudie berichtet. Die eingeschlossenen Patienten (n=87) wurden im Verlauf mit unterschiedlichen Dosen Alemtuzumab (20 mg und 12 mg) behandelt sowie auch mit einer inerten Variante von Alemtuzumab. Valide Aussagen zum Vergleich des Schadensprofils gegenüber anderen zur Behandlung der RRMS eingesetzten Arzneimitteln können hieraus nicht abgeleitet werden.

Bei den zitierten Publikationen von Cuker²¹ und Lecumberri²² werden Daten zum Auftreten von Idiopathischer thrombozytopenischer Purpura (ITP) bzw. Entwicklung von bösartigen Schilddrüsenneubildungen unter Alemtuzumab berichtet. Bei den Publikationen handelt es sich um Abstracts. Daher können wesentliche methodische Aspekte und damit die Aussagesicherheit der berichteten Ergebnisse nicht abschließend beurteilt werden.

Der Stellungnehmer zitiert die Leitlinie des Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS): Praktische Aspekte der Therapie mit Alemtuzumab²⁰. In der Leitlinie beschreiben die Autoren umfangreich die Maßnahmen zur Sicherheit der Arzneimittelanwendung von Alemtuzumab. Sie schlussfolgern auf Seite 19:

„Alemtuzumab hat sehr nachhaltige Effekte auf das Immunsystem. Insbesondere die Sequenz vorangehender oder nachfolgender Therapien und potentielle Konsequenzen für Sicherheitsaspekte sind momentan weitgehend unbekannt, auch da solche Patienten aus den Zulassungsstudien häufig ausgeschlossen waren. Aus diesem Grund wird dringend empfohlen, alle Patienten mit Alemtuzumab im Rahmen angebotener Register zu dokumentieren (z. B. Immuntherapieregister REGIMS, Kontakt: regims@uni-muenster.de).“

Die Ausführungen im Periodic benefit risk evaluation report (PBER)²³ und die dargelegte Schlussfolgerung des Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) die Zulassung beizubehalten stehen der Abwägungsentscheidung des G-BA unter Berücksichtigung der bekannten Nebenwirkungen nicht entgegen. (Anmerkung: auf das zitierte Dokument kann unter dem angegebenen Link nicht zugegriffen werden).

Am 7. Juli 2016 hat das Committee for Medicinal Products (CHMP) der EMA vor dem Hintergrund eines Berichts des PRAC zu den Periodic Safety Update Reports (PSUR) von 13. März 2015 bis 12. September 2015 eine Änderung der Zulassung empfohlen (verfügbar unter http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/003718/WC500209905.pdf, letzter Zugriff 8. Juli 2016). Aufgrund des Auftretens von Listeriose/Listerienmeningitis und Bradykardie als Infusions-assoziierte Reaktion wird die Fachinformation in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ ergänzt. Die Einschätzung des CHMP zum Nutzen-Risiko-Verhältnis von Lemtrada bleibt unverändert.

Der Abschnitt „Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen“ des Therapiehinweises wird hinsichtlich des Warnhinweises zu Listeriose/Listerienmeningitis entsprechend der Änderung der Fachin-

formation aktualisiert. Da die Fachinformation Bradykardien nicht als schwerwiegende Infusionsassoziierte Reaktion (IAR) aufführt und nur die schwerwiegenden IAR im Therapiehinweis aufgeführt werden, erfolgt hinsichtlich der Bradykardien keine Änderung.

Insgesamt ist zu dem im Therapiehinweis aufgeführten Satz *„Zu den unter Alemtuzumab aufgetretenen schwerwiegenden Nebenwirkungen 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.“* festzuhalten, dass der Stellungnehmer dem nicht widerspricht. Er selbst führt beispielsweise auf, dass autoimmune Nebenwirkungen bei bis zu 48 % der Patienten auftraten und dass diese in Hinblick auf die Schilddrüse im dritten Jahr nach aktuellem Kenntnisstand die größte Häufigkeit zeigen, also verzögert auftreten können.

Zu PML-Risiko und Abwägung zwischen einer Therapie mit Alemtuzumab und anderen Wirkstoffen siehe 11. Einwand Genzyme.

Vorschlag:

Im Abschnitt „Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen“ wird im 11. Absatz „Zu II) Infektionen“ wird folgender Text ergänzt:

„Bei Patienten, die mit Alemtuzumab behandelt wurden, wurde das Auftreten einer Listeriose/Listerienmeningitis berichtet, die meist innerhalb eines Monats nach der Alemtuzumab-Infusion auftrat. Um dieses Risiko zu reduzieren, sollten Patienten, die Alemtuzumab erhalten, die Aufnahme von rohem oder nicht durchgegartem Fleisch, Weichkäse und unpasteurisierten Milchprodukten bis mindestens einen Monat nach der Alemtuzumab -Behandlung vermeiden.“

9. Einwand: Daten zur Sicherheit der Anwendung von Alemtuzumab nach den ersten beiden Behandlungsjahren

Der G-BA äußert sich auf Seite 4 des Therapiehinweisentwurfes zu Alemtuzumab wie folgt: *„Die Anwendung von Alemtuzumab ist gemäß Zulassung auf 2 Behandlungsphasen in 2 Jahren begrenzt. Unklar bleibt dabei, wie Patienten bei weiterhin aktiver Erkrankung weiterbehandelt werden können.“*

Fehlende Daten zur Weiterbehandlung mit Alemtuzumab über das Jahr 2 hinaus

In der aktuellen Fachinformation (Stand Juni 2016) von Alemtuzumab 12 mg finden sich hierzu deutliche Anmerkungen auf S. 7 wie folgt: *„In einer unverblindeten klinischen Nachbeobachtungsstudie zu LEMTRADA erhielten einige Patienten nach dokumentiertem Nachweis erneuter Krankheitsaktivität eine zusätzliche Behandlung mit LEMTRADA „nach Bedarf“. Die zusätzliche Behandlungsphase/ die zusätzlichen Behandlungsphasen mit LEMTRADA wurde(n) in Dosen von 12 mg/Tag an 3 aufeinander folgenden Tagen (36 mg Gesamtdosis) im Abstand von mindestens 12 Monaten nach der vorherigen Behandlungsphase verabreicht. Der Nutzen und die Risiken von > 2 Behandlungsphasen sind nicht vollständig untersucht, aber die Ergebnisse weisen darauf hin, dass sich das Sicherheitsprofil bei zusätzlichen Behandlungsphasen nicht zu verändern scheint. Der Zeitraum bis zu einer eventuellen nächsten Behandlungsphase muss mindestens 12 Monate betragen⁵.“*

In der Fachinformation ist demnach zum jetzigen Zeitpunkt schon beschrieben, in welcher Art und Weise ein Patient nach dokumentiertem Nachweis erneuter Krankheitsaktivität bei der Entscheidung für eine weitere Behandlungsphase mit LEMTRADA zu behandeln ist.

Es ist zu erwarten, dass die in Abschnitt 3 3-, 4-Jahres- und 5-Jahres-Wirksamkeitsdaten zu Alemtuzumab dargestellte Studie mit dem Titel „An Extension Protocol for Multiple Sclerosis

Patients Who Participated in Genzyme-Sponsored Studies of Alemtuzumab“ zum Sicherheitsprofil der Behandlung von Patienten mit Alemtuzumab in Jahr 3 bis 5 in diesem Jahr zum Abschluss gebracht wird²⁴.

Mit finalen Ergebnissen der vorerwähnten Studie zum Sicherheitsprofil der Behandlung von Patienten mit Alemtuzumab in Jahr 3 bis 5 ist zum 01.07.2016 zu rechnen. Die oben beschriebenen, schon publizierten Zwischenergebnisse dieser Studie bestätigen die bisher getroffene Sicherheitseinschätzung der EMA über das Jahr 2 hinaus. Wir gehen daher davon aus, dass die EMA diese Daten in die SmPC einfließen lässt, um eine verbesserte Information des behandelnden Arztes zu erreichen. Mit einem Ergebnis bezüglich der aus dieser Studie angestrebten Zulassungserweiterung durch die EMA zu Alemtuzumab für die Folgejahre 3 bis 5 ist ca. im Dezember 2016 zu rechnen.

Fehlende Daten zur Weiterbehandlung mit anderen Medikamenten

Erste Ergebnisse über Patienten, die nach Alemtuzumab mit weiteren krankheitsmodifizierenden Therapien behandelt wurden, wurden 2014 auf dem Kongress der American Association of Neurologists (AAN) vorgestellt. Im Rahmen der Posterpräsentation wurde durch Edwards et al. publiziert, dass Erfahrungen bei 96 Patienten (von 1486 der Studienpopulation) bestehen²⁵. Hierbei wurden 48 Patienten nach einer Alemtuzumab-Therapie mit Glatirameracetat, 35 Patienten mit IFN beta-1b, 12 Patienten mit Fingolimod und 10 Patienten mit Natalizumab behandelt. Basierend auf den Beobachtungen dieser Patienten wurde beschrieben, dass das Sicherheitsprofil dieser Patienten konsistent mit den Beobachtungen der Phase 2 und Phase 3 Studien war^{7,25}. Hierbei konnte anhand der Datenlage kein erhöhtes Sicherheitsrisiko bzw. keine neuen unerwünschten Wirkungen festgestellt werden.

Vom Stellungnehmer wird folgende Ergänzung nach dem 8. Absatz des Abschnitts „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ als zwingend notwendig erachtet:

Die empfohlene Dosis von LEMTRADA beträgt 12 mg/Tag, verabreicht als intravenöse Infusion in 2 Behandlungsphasen:

- Behandlungsphase im ersten Behandlungsjahr: 12 mg/Tag an 5 aufeinander folgenden Tagen (60 mg Gesamtdosis)
- Behandlungsphase im zweiten Behandlungsjahr: 12 mg/Tag an 3 aufeinander folgenden Tagen (36 mg Gesamtdosis).

Ausgelassene Dosen sollten nicht am gleichen Tag wie eine geplante Dosis verabreicht werden.

In einer unverblindeten klinischen Nachbeobachtungsstudie zu LEMTRADA erhielten einige Patienten nach dokumentiertem Nachweis erneuter Krankheitsaktivität eine zusätzliche Behandlung mit LEMTRADA „nach Bedarf“. Die zusätzliche Behandlungsphase/ die zusätzlichen Behandlungsphasen mit LEMTRADA wurde(n) in Dosen von 12 mg/Tag an 3 aufeinander folgenden Tagen (36 mg Gesamtdosis) im Abstand von mindestens 12 Monaten nach der vorherigen Behandlungsphase verabreicht. Der Nutzen und die Risiken von > 2 Behandlungsphasen sind nicht vollständig untersucht, aber die Ergebnisse weisen darauf hin, dass sich das Sicherheitsprofil bei zusätzlichen Behandlungsphasen nicht zu verändern scheint. Der

²⁴ Genzyme (2009): Studienregistereintrag (clinicaltrials.gov): An Extension Protocol for Multiple Sclerosis Patients Who Participated in Genzyme-Sponsored Studies of Alemtuzumab. Stand: 13.08.2015 [Zugriff: 18.01.2016]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00930553?term=alemtuzumab&rank=39>

²⁵ Edwards K, LaGanke C, Oyuela P. Safety of Using Disease-Modifying Therapy Post-Alemtuzumab Treatment in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in the Core and Extension Phases of CAMMS223, CARE-MS I, and CARE-MS II Studies (poster). Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN), Philadelphia 2014

Zeitraum bis zu einer eventuellen nächsten Behandlungsphase muss mindestens 12 Monate betragen.

Bewertung:

Zu den Angaben zur Dosierung von Alemtuzumab gemäß Fachinformation siehe Bewertung 2. Einwand Genzyme.

Sollte sich – zum Beispiel nach Beendigung der genannten Studie²⁴ – eine Änderung der Fachinformation ergeben, wäre ggf. eine Anpassung des Therapiehinweises notwendig. Der Therapiehinweis greift jedoch den aktuellen Stand der Fachinformation auf.

Bezüglich des Einsatzes weiterer krankheitsmodifizierender Therapien nach der Behandlung mit Alemtuzumab verweist der Stellungnehmer auf den Übersichtsartikel von Ruck⁷ sowie auf die Publikation Edwards²⁵. Bei der Publikation Edwards handelt es sich um einen Abstract in dem die Daten zur Sicherheit eines Einsatzes von weiteren krankheitsmodifizierenden Therapien nach Alemtuzumab berichtet werden. Da es sich um einen Abstract handelt, können wesentliche methodische Aspekte und damit die Aussagesicherheit der berichteten Ergebnisse nicht abschließend beurteilt werden. Zu der Publikation Ruck siehe Bewertung 4. Einwand Genzyme. Aus beiden Publikationen können keine hinreichend aussagesicheren Daten zur Sicherheit bezüglich des Einsatzes weiterer krankheitsmodifizierender Therapien nach der Behandlung mit Alemtuzumab abgeleitet werden.

Vorschlag:

Keine Änderung

10. Einwand: Fähigkeit zur Immunantwort nach Behandlung mit Alemtuzumab

Der G-BA stellt in seinem Beschlussvorschlag folgendes fest: „Die Fähigkeit, nach Behandlung mit Alemtuzumab eine Immunantwort auf einen Impfstoff zu entwickeln, wurde nicht untersucht.“

Aufzuführen sind hier folgende Informationen:

Eine Pilotstudie, welche einen Klasse III Evidenzgrad aufweist, ergab, dass Patienten mit RRMS weiterhin immunkompetent nach einer Behandlung mit Alemtuzumab verbleiben. Hierbei wurde die Antikörper-Antwort nach Alemtuzumab-Behandlung für Diphtherie-, Tetanus- und Polyomyelitis-Impfstoffe, Haemophilus influenzae Typ B und Meningococcale Gruppe C-Impfstoffe und Pneumococcales Polysaccharid-Impfstoffe untersucht und mit definierten historischen Kontrollen vor, 1 Monat nach und 9-11 Monate nach Alemtuzumab-Behandlung verglichen²⁶.

Vom Stellungnehmer wird folgende Änderungen im 21. Absatz des Abschnitts „Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen“ als zwingend notwendig erachtet:

Die Fähigkeit, nach Behandlung mit Alemtuzumab eine Immunantwort auf einen Impfstoff zu entwickeln, wurde nicht untersucht.

Eine Pilotstudie, welche einen Klasse III Evidenzgrad aufweist, ergab, dass Patienten mit RRMS weiterhin immunkompetent nach einer Behandlung mit Alemtuzumab verbleiben. Hierbei wurde die Antikörper-Antwort nach Alemtuzumab-Behandlung für Diphtherie-, Tetanus- und Polyomyelitis-Impfstoffe, Haemophilus influenzae Typ B und Meningococcale Gruppe C-Im-

²⁶ McCarthy CL, Tuohy O, Compston DA, Kumararatne DS, Coles AJ, Jones JL. Immune competence after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. Neurology 2013; 81 :872-6

fpstoffe und Pneumococcales Polysaccharid-Impfstoffe untersucht und mit definierten historischen Kontrollen vor, 1 Monat nach und 9-11 Monate nach Alemtuzumab-Behandlung verglichen.

Bewertung:

Zur Fähigkeit zur Immunantwort nach Behandlung mit Alemtuzumab verweist der Stellungnehmer auf die Studie McCarthy 2013²⁶. In der Studie wurde die Immunkompetenz bei 24 Patienten nach einer Therapie mit Alemtuzumab in Hinblick auf drei Impfungen evaluiert (kombinierte Vakzine gegen Diphtherie, Tetanus und Poliomyelitis, kombinierte Vakzine gegen Haemophilus, Influenza B und Meningokokken C und eine Pneumokokkenimpfung). Die Immunglobulinspiegel wurden vor Beginn der Therapie und vier Wochen danach erhoben. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Daten der Pilotstudie zeigen, dass die an Multipler Sklerose erkrankten Patienten nach der Behandlung mit Alemtuzumab immunokompetent sind. Allerdings wurde die Immunantwort gegen Lebendimpfstoffe nicht getestet und von ihrer Verwendung wird abgeraten. Weiterhin können in Gegenwart von seroprotektiven Antikörper Infektionen auftreten; ein Patient hat nach der Alemtuzumab Behandlung trotz ausreichend schützender IgG-Spiegel eine Varizella-Zoster-Virus(VZV)-Meningitis entwickelt. Der Patient war 5 Monate vor VZV-Exposition mit Alemtuzumab behandelt worden und wies eine ausgeprägte T-Zell-Depletion auf. Der einzige Patient, der innerhalb von 2 Monaten nach Alemtuzumab-Behandlung geimpft wurde, zeigte eine schlechte Reaktion auf mehrere Impfstoffe, was darauf hindeutet, dass Impfungen, die zeitnah nach Alemtuzumab-Behandlung erfolgen nicht wirksam sein könnten.

Die Studie wurde 2013 veröffentlicht. Die aktuelle Fachinformation (Stand Juni 2016) enthält folgenden Satz hinsichtlich der Impfungen, der Grundlage für die Aussage im Therapiehinweis ist:

„Impfstoffe

Es wird empfohlen, dass Patienten die regionalen Impfanforderungen mindestens 6 Wochen vor Aufnahme der Behandlung mit LEMTRADA erfüllt haben. Die Fähigkeit, nach Behandlung mit LEMTRADA eine Immunantwort auf einen Impfstoff zu entwickeln, wurde nicht untersucht.“

Vorschlag:

Der 21. Absatz des Abschnitts „Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen“ wird wie folgt geändert:

„Die Fähigkeit, nach Behandlung mit Alemtuzumab eine Immunantwort auf einen Impfstoff zu entwickeln, wurde laut Fachinformation bisher nicht untersucht.“

11. Einwand: Fehlen von Sicherheitserörterungen von Alemtuzumab im Vergleich zu Therapiealternativen

Der G-BA gibt in seinem Beschlussvorschlag auf Seite 3 folgende Hinweise: *„In der Gesamtbewertung ist die Verringerung der Schubrate abzuwägen gegen die häufigen und teilweise schweren Nebenwirkungen. Wegen dieser schweren, potentiell auch tödlich verlaufenden Nebenwirkungen insbesondere autoimmuner Art, die teilweise auch mit deutlicher zeitlicher Verzögerung nach der Gabe auftreten, ist bei der Abwägung der Therapieoptionen auch der individuelle Verlauf der Erkrankung des Patienten und eine bereits bestehende Behinderung einzubeziehen. Bei nicht schweren Verläufen ist Alemtuzumab in der Regel nicht die Therapie der Wahl.“*

Weiterhin beschreibt der G-BA auf der gleichen Seite Alemtuzumab als besonders kritisch: *„Dabei ist der Einsatz von Alemtuzumab aufgrund der mit der Anwendung verbundenen Nebenwirkungen – und der Notwendigkeit einer langen Nachbeobachtungszeit – gegenüber den weiteren zur Behandlung der RRMS zugelassenen Arzneimitteln besonders kritisch abzuwägen. Darüber hinaus sind im Vergleich zu anderen zur Behandlung der RRMS zugelassenen Wirkstoffen bei Anwendung von Alemtuzumab mehr prophylaktische Maßnahmen (Arzneimittel, Impfungen) sowie die Therapie begleitende Laboruntersuchungen erforderlich.“*

Hieraus wird dann auf S. 4 gefolgert, dass folgendes zu beachten ist: „Der Einsatz von Alemtuzumab entspricht damit einer wirtschaftlichen Verordnungsweise bei Patienten mit schweren Verläufen d. h., insbesondere solchen

- die trotz des Einsatzes der zur Behandlung der RRMS zugelassenen Wirkstoffe IFN, 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

und die für eine Eskalation mit Fingolimod nicht in Frage kommen.

Sollte zwischen einer Therapie mit Alemtuzumab und Natalizumab abgewogen werden ist zu berücksichtigen, dass Alemtuzumab erheblich teurer ist.“

Hieraus ergibt sich für den behandelnden Vertragsarzt, dass Alemtuzumab aufgrund von Sicherheitsbedenken und seiner vermeintlich hohen Kosten erst nach allen Therapien inklusive Fingolimod und Natalizumab wirtschaftlich einzusetzen ist. Dies ist unzutreffend.

Fehlende Berücksichtigung von Beschlüssen/Bewertungen/Empfehlungen der EMA

In dem vorliegenden Vorschlag zum Therapiehinweis wurden sicherheitsrelevante Faktoren anderer Arzneimittel gänzlich außer Betracht gelassen. So zeigen die Fachinformationen der zugelassenen Wirkstoffe Natalizumab (Tysabri®) und Fingolimod (Gilenya®) bereits erhebliche Abweichungen von den bei Zulassung ausgesprochenen Sicherheitsbeurteilungen in der Anwendung bei Patienten auf im Vergleich zu der bei Alemtuzumab erteilten, immer noch validen Zulassungsentscheidung zu Sicherheitsbeurteilungen durch die EMA^{5,27,28}. Tabellarisch betrachtet gilt es für den Arzt folgende Anforderungen bei der Therapieentscheidung mit dem Patienten abzuwägen:

Tab. 7: Vergleich der zugelassenen Indikationen nach Fachinformation

Handelsname	Lemtrada® 12 mg	Tysabri® 300 mg	Gilenya® 0,5 mg Hartkapseln
Stand der Information	12.2013	11.2015	11.2015
Substanz	Alemtuzumab	Natalizumab	Fingolimod
Anwendungsgebiet/ Indikation	LEMTRADA ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.	TYSABRI ist für die krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (MS) bei folgenden Patientengruppen indiziert: Erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Interferon beta oder Glatirameracetat, definiert als Patienten, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr dauernden) Zyklus	Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt: • Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Ausnahmen und Informatio-

²⁷ Biogen Idec (2011): Tysabri. Stand: November 2015 [Zugriff: 28.01.2016]. URL: www.fachinfo.de

²⁸ Novartis Pharma (2013): Gilenya. Stand: November 2015 [Zugriff: 28.01.2016]. URL: www.fachinfo.de

Handelsname	Lemtrada® 12 mg	Tysabri® 300 mg	Gilenya® 0,5 mg Hartkapseln
Stand der Information	12.2013	11.2015	11.2015
Substanz	Alemtuzumab	Natalizumab	Fingolimod
		<p>einer Interferon beta- oder Glatirameracetat-Therapie angesprochen haben. Bei den Patienten sollte es während der Therapie im vorangegangenen Jahr zu mindestens einem Schub gekommen sein und sie sollten mindestens 9 T2-hyperintense Läsionen in der kranialen Magnetresonanztomographie (MRT) oder mindestens 1 Gadolinium-anreichernde Läsion aufweisen. Ein „Non-Responder“ ist zu definieren als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben.</p> <p>oder</p> <p>Erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit 1 oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen in der MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.</p>	<p>nen zu Auswaschphasen siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p> <p>oder</p> <p>Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.</p>
Gegenanzeigen	Human-Immunodeficiency-Virus-Infektion (HIV-Infektion).	<p>Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML).</p> <p>Patienten mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen, wie immungeschwächte Patienten (einschließlich solcher Patienten, die aktuell eine immunsuppressive Behandlung erhalten oder durch frühere Therapien, z. B. mit Mitoxantron oder Cyclophosphamid, immungeschwächt sind).</p> <p>Kombination mit Interferon beta oder Glatirameracetat.</p>	<p>Bestehendes Immundefizienzsyndrom.</p> <p>Patienten mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen, einschließlich immungeschwächte Patienten (einschließlich derer, die derzeit eine immunsuppressive Therapie erhalten oder durch eine vorhergehende Therapie immungeschwächt sind).</p> <p>Schwere aktive Infektionen, aktive chronische Infektionen (Hepatitis, Tuberkulose).</p> <p>Bestehende aktive maligne Erkrankungen.</p>

Handelsname	Lemtrada® 12 mg	Tysabri® 300 mg	Gilenya® 0,5 mg Hartkapseln
Stand der Information	12.2013	11.2015	11.2015
Substanz	Alemtuzumab	Natalizumab	Fingolimod
		Bekannte aktive Malignome mit Ausnahme von Patienten mit einem Basaliom.	Schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C).

Eine Abwägung muss im Rahmen dieser gesetzlich festgelegten Parameter erfolgen. Die Einschätzung der sicheren Anwendung von Lemtrada® obliegt demnach primär nicht einem Abfolgeplan zur Anwendung, sondern schließt Patienten ein, die für andere Therapieoptionen lebensbedrohliche und hohe Risiken nach sich ziehen. Die Anwendung von Lemtrada® bei RRMS-Patienten mit aktiver Erkrankung wurde im Rahmen der Zulassung und durch nachfolgende Beobachtungen bezüglich der Sicherheit durch die EMA nicht eingeschränkt.

Im EPAR Assessment Report der EMA wird die Sicherheitslage zu Alemtuzumab zusammenfassend wie folgt dargestellt:

„Conclusions on the clinical safety (2.6.2.)

Overall, based on the available safety data, the CHMP considered that while several safety concerns were identified, provided that appropriate post-authorisation measures are in place (as summarised in section 2.8 Risk Management Plan), alemtuzumab can be used safely in the proposed indication.”

Alemtuzumab kann also nach Meinung des CHMP bei Durchführen des vorgeschriebenen Risikomanagementplans als sicher in der Behandlung angesehen werden¹².

Diese Einschätzung steht im Gegensatz zu den Einschätzungen der EMA zu den Therapieoptionen Natalizumab und Fingolimod.

Die jeweiligen EPAR für die Öffentlichkeit beschreiben für Natalizumab (Tysabri®) und Fingolimod (Gilenya®) sehr ähnliche Sicherheitseinschränkungen^{29,30}.

„Warum wurde Gilenya zugelassen?

*Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass der Nutzen von Gilenya bei schubförmig-remittierender MS eindeutig nachgewiesen ist, und stellte fest, dass seine orale Einnahme vorteilhaft ist. **Wegen seines Sicherheitsprofils gelangte der CHMP jedoch zu dem Schluss, dass Gilenya nur bei Patienten angewendet werden sollte, die dieses Arzneimittel unbedingt benötigen, weil sie auf mindestens eine andere krankheitsmodifizierende Behandlung nicht angesprochen haben oder weil ihre Erkrankung schwerwiegend ist und rasch fortschreitet.** Darüber hinaus kam der Ausschuss zu dem Schluss, dass bei allen Patienten nach der ersten Dosis das Herz engmaschig überwacht werden sollte. Der Ausschuss entschied, dass der Nutzen von Gilenya gegenüber den Risiken überwiegt, und empfahl, die Genehmigung für das Inverkehrbringen zu erteilen³⁰.*

„Why has Tysabri been approved?

²⁹ EMA (2011): EPAR summary for the public: Tysabri (Natalizumab) EMEA/H/C/000603. [Zugriff: 01.02.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000603/WC500044688.pdf

³⁰ EMA (2014): EPAR summary for the public: Gilenya (Fingolimod) EMEA/H/C/002202. [Zugriff: 01.02.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002202/WC500104530.pdf

*The CHMP concluded that the effectiveness of Tysabri in MS had been clearly shown **but because of its safety profile, it should only be used in patients who have a real need for the medicine either because they have failed to respond to a beta-interferon or glatiramer acetate, or because their disease is severe and getting worse rapidly.** The Committee decided that Tysabri's benefits are greater than its risks and recommended that it be given marketing authorization²⁹:*

Eine solch starke für Tysabri und Gilenya getroffene Sicherheitseinschränkung findet in diesem Maße für Alemtuzumab durch die EMA nicht statt. In der EPAR Zusammenfassung für die Öffentlichkeit beschreibt die EMA die Gründe für die Zulassung wie folgt³¹:

„Why is Lemtrada approved?

The Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) decided that Lemtrada's benefits are greater than its risks and recommended that it be approved for use in the EU. The CHMP considered that the benefit for patients with active disease had been demonstrated in studies. With regards to safety, the CHMP considered that educational materials must be provided to prescribers and patients to reduce the medicine's risks.³¹

In dieser Begründung für die Zulassung von Alemtuzumab werden in keiner Weise Patientengruppen ausgenommen, es wird lediglich auf den aktiven Status der Erkrankung verwiesen, wie es sich auch in der Indikation von Alemtuzumab wiederfindet.

Die im vorliegenden Entwurf zum Therapiehinweis hinzugezogenen Medikamente Fingolimod und Natalizumab haben von der EMA eine völlig andere Sicherheitseinschätzung im Vergleich zu Alemtuzumab beim Einsatz in der RRMS erhalten. Dieses wurde in der aktuellsten EMA-Veröffentlichung Gilenya-H-C-2202-II-0034: EPAR - Assessment Report – Variation zu Fingolimod veröffentlicht am 17.12.2015 als Reaktion auf einen Zulassungserweiterungsantrag durch die Novartis Europharm Ltd noch einmal nachdrücklich mit dem folgendem Zitat bestätigt. Es beschreibt die eindeutige Sicherheitseinschätzung der EMA zu diesen drei Präparaten, insbesondere durch die nachfolgende Ablehnung der Erweiterung der Zulassung von Fingolimod³²:

„Diskussion zum Nutzen-Risiko-Verhältnis

In den vergangenen Jahren hat sich mit der Einführung mehrerer neuer medikamentöser Behandlungen die Behandlungslandschaft für Multiple Sklerose verändert. Der im Jahr 2006 zugelassene monoklonale Antikörper Natalizumab und das 2011 zugelassene orale MS-Arzneimittel Fingolimod erhielten beide hauptsächlich aufgrund von Sicherheitsbedenken eine eingeschränkte Zweitlinien-Indikation. Einem zweiten, im Jahr 2013 zugelassenen monoklonalen Antikörper, Alemtuzumab, wurde eine breitere Indikation erteilt [...]. Der Antragsteller hat vorgeschlagen, die Zweitlinien-Indikation zu erweitern [...]. Dennoch wurde schlußgefolgert, dass in Wirklichkeit das Sicherheitsprofil von Fingolimod sich nicht in nennenswertem Umfang ändern würde“ (Zitat frei übersetzt nach³²).

Die EMA ist dem Antrag der Novartis Europharm Ltd, das Anwendungsgebiet von Fingolimod auf

“Patients with active disease defined by clinical or imaging features despite a full and adequate course of treatment with at least one disease modifying therapy”

³¹ EMA) (2014): EPAR summary for the public: Lemtrada (Alemtuzumab) EMEA/H/C/003718. [Zugriff: 01.02.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003718/WC500150523.pdf

³² EMA (2015): Assessment report Gilenya; International non-proprietary name: FINGOLIMOD; Procedure No. EMEA/H/C/002202/II/003 (Variation Assessment report). [Zugriff: 18.01.2016]. URL: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002202/WC500199025.pdf

zu ändern nicht nachgekommen und hat Fingolimod stattdessen weiterhin als Substanz für hochaktive Patienten in der Zweitlinie eingeordnet:

“Patients with highly active disease despite a full and adequate course of treatment with at least one disease modifying therapy”

Die derzeit noch laufenden Verfahren des Pharmacovigilance Risk Assessment Committee der EMA zur Risikosituation von Natalizumab³³ und der Fertigstellung finaler Empfehlungen zum Risiko von seltenen Hirninfektionen PML und einem Hautkrebstyp bei Fingolimod³⁴ müssen bei einer ordentlichen Abwägung der Therapieregime mit Alemtuzumab dringend in Betracht gezogen werden.

Aus allen Stellungnahmen der EMA leitet sich folgerichtig ab, dass die EMA das Nutzen-Risiko-Profil von Alemtuzumab im Vergleich zu Fingolimod und Natalizumab als eindeutig positiver einschätzt. Diese Schlussfolgerung ist auch durch die erneute Bestätigung der eingeschränkten Indikationen von Fingolimod und Natalizumab im Vergleich zur breiten Indikation von Alemtuzumab eindeutig zu ziehen. Es ist daher völlig unverständlich, dass der G-BA dem behandelnden Arzt im vorliegenden Entwurf zum Therapiehinweis Alemtuzumab eine Bevorzugung der beiden Substanzen Fingolimod und Natalizumab im Vergleich zu Alemtuzumab unter dem Aspekt von Sicherheits- und Wirtschaftlichkeitserwägungen vorschreiben will.

Fehlende Berücksichtigung von Beschlüssen/Bewertungen/Empfehlungen des BfArM bzw. des G-BA

Weitere besonders sicherheitsrelevante Einschränkungen wurden aufgrund des unzureichenden Sicherheitsprofils von Gilenya® und Tysabri® getroffen, die eine Anwendung bei Patienten ohne „hochaktive Erkrankung“ bzw. ohne „hohe Krankheitsaktivität“ ausschließen^{27,28}. Die

³³ EMA (2015): Review of Tysabri started. [Zugriff: 18.01.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Tysabri/human_referral_prac_00049.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

³⁴ EMA (2015): New recommendations to minimise risks of the rare brain infection PML and a type of skin cancer with Gilenya. [Zugriff: 18.01.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/12/news_detail_002447.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

Überwachung dieser Arzneimittel führte zu ständigen Warnungen und verbindlichen Hinweisen auf nationaler (BfArM) und internationaler (EMA) Ebene und damit zum Ausschluss vieler Patienten für eine Therapie^{27,28,33,34,35,36,37,38,39,40,41}.

Aus dem Therapiehinweis des G-BA zu Natalizumab wird die eigene strenge Sicherheitseinschätzung des G-BA zu Natalizumab in Analogie zur Einschätzung der EMA ersichtlich⁴²:

„Natalizumab hat wegen des Risikos der Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML), einer opportunistischen Virusinfektion, welche gewöhnlich zum Tod oder zu einer schweren Behinderung führt, und anderen gravierenden unerwünschten Begleitwirkungen eine streng zu beachtende enge Zulassung erhalten.

Natalizumab ist ausschließlich für die Monotherapie zugelassen und nur zur Behandlung der hochaktiven schubförmig remittierend verlaufenden Multiplen Sklerose (MS).

Es sind in jedem Einzelfall und über die gesamte Therapiedauer mögliche Risiken gegen den Nutzen einer Therapie mit Natalizumab abzuwägen. Bei unklaren Risiken und Wirkungen einer Langzeittherapie und vor dem Hintergrund, dass in Kohortenstudien bis zu 17 % der Patienten mit MS auch ohne immunmodulatorische Therapie einen günstigen Verlauf zeigen, muss die Behandlung mit Natalizumab auf Patienten mit hochaktiver Erkrankung, für die andere angemessene Therapien nicht zur Verfügung stehen, beschränkt bleiben. Gesicherte Prognosekriterien sind nicht vorhanden.

Es sollten deshalb nur solche Patienten mit Natalizumab behandelt werden, bei denen Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten für Interferon (IFN) beta oder/und Glatirameracetat bestehen oder die im Verlauf eines Jahres auf Interferon beta oder/und Glatirameracetat nicht ausreichend angesprochen haben und die für eine Eskalationstherapie mit Mitoxantron unter Berücksichtigung seiner Zulassung und Risiken nicht geeignet sind“

³⁵ Novartis Pharma (2012): Strengere kardiovaskuläre Überwachung zu Beginn der Therapie mit Gilyenia (Fingolimod) bei Patienten mit schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose - Rote Hand Brief vom 25.01.2012 – Gilyenia (Fingolimod) [Zugriff: 28.01.2016]. URL: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2012/20120125.pdf>

³⁶ Novartis Pharma (2012): Aktualisierung der kardiovaskulären Überwachung zu Beginn der Therapie mit Gilyenia (Fingolimod) bei Patienten mit schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose - Rote Hand Brief vom 26.04.2012 – Gilyenia (Fingolimod). [Zugriff: 28.01.2016]. URL: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2012/20120426.pdf>

³⁷ Novartis Pharma (2013): Überarbeitete Empfehlung, wann die Überwachung analog zur Erstgabe von Gilyenia (Fingolimod) wiederholt werden sollte - Rote Hand Brief vom 07.01.2013 – Gilyenia (Fingolimod). [Zugriff: 28.01.2016]. URL: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/20130107.pdf>

³⁸ Novartis Pharma (2013): Hämophagozytisches Syndrom (HPS) bei Patienten unter Fingolimod-Therapie (Gilyenia) - Rote Hand Brief vom 15.11.2013 – Gilyenia (Fingolimod) [Zugriff: 28.01.2016]. URL: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/20131115.pdf>

³⁹ Novartis Pharma (2015): Erster Bericht einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) bei einem Multiple-Sklerose-Patienten unter Fingolimod-Therapie ohne vorherige Behandlung mit Natalizumab oder anderen immunsuppressiven Arzneimitteln. - Rote Hand Brief vom 04.05.2015 – Gilyenia (Fingolimod) [Zugriff: 28.01.2016]. URL: http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2015/rhb-gilyenia.pdf;jsessionid=235AFDF05A6625D289547305A54096A2.1_cid332?_blob=publicationFile&v=5

⁴⁰ Novartis Pharma (2016): Risiken im Zusammenhang mit den Auswirkungen auf das Immunsystem Rote Hand Brief vom 20.01.2016 – Gilyenia (Fingolimod) [Zugriff: 28.01.2016]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2016/rhb-gilyenia.pdf?_blob=publicationFile&v=1

⁴¹ Biogen Idec (2010): Mitteilung an medizinische Fachkreise: Aktueller Stand über den Zusammenhang von Natalizumab (Tysabri) und einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie - Rote Hand Brief, Februar 2010. [Zugriff: 28.01.2016]. URL: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2010/20100305.pdf>

⁴² G-BA (2015): Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln. [Zugriff: 28.01.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-378/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2015-05-08.pdf

Zu Tecfidera® wurde kürzlich ein Rote Hand Brief wegen einer aufgetretenen PML veröffentlicht⁴³. Dieser führte sowohl zu einer Änderung der Fachinformation durch die EMA als auch zu einem die Sicherheitsmaßnahmen noch verstärkenden Beschluss des G-BA bezüglich der zu treffenden Sicherheitsmaßnahmen, der am 07.01.2016 veröffentlicht wurde⁴⁴. Der Verweis auf den Rote-Hand-Brief vom 03.12.2014 wurde gestrichen, dafür wurde folgender Passus ergänzt:

„Um hämatologische Veränderungen rechtzeitig zu identifizieren, die das Risiko für opportunistische Infektionen und insbesondere die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) erhöhen, sollte unmittelbar vor Beginn der Behandlung mit Dimethylfumarat das Blutbild (einschließlich des Differentialblutbildes sowie der Blutplättchenzahl) kontrolliert werden. Nach Beginn der Behandlung sollten die Kontrollen im 6 bis 8 wöchigem Abstand erfolgen. Angesichts eines publizierten Falls einer PML ohne schwerwiegende Lymphopenie muss der Patient, gegebenenfalls zusammen mit seinen Pflegepersonen, vor Beginn der Behandlung und danach alle zwei Jahre über erste Anzeichen einer PML und deren Symptome in Kenntnis gesetzt werden. Die Patienten müssen regelmäßig, in der Regel alle drei Monate, mindestens jedoch alle sechs Monate über die gesamte Behandlungsdauer hinweg hinsichtlich klinischer Symptome opportunistischer Infektionen einschließlich PML kontrolliert werden. Ferner sollte vor Beginn der Behandlung mit Dimethylfumarat eine aktuelle MRT-Aufnahme vorliegen (gewöhnlich nicht älter als drei Monate), die als Vergleichsaufnahme herangezogen werden kann. Diese sollte nach Maßgabe des Arztes regelmäßig aktualisiert werden. Ein Aussetzen der Medikation ist angezeigt, bei bestätigter Lymphopenie mit Lymphozytenzahlen unter 500/µl, bei klinischen Symptomen oder bei bildgebenden Hinweisen, die auf eine opportunistische Infektion hindeuten. Gleichzeitig sind weitergehende Untersuchungen zum Ausschluss opportunistischer Infektionen durchzuführen. Nach Aussetzen, bzw. Absetzen der Therapie mit Dimethylfumarat im Zusammenhang mit einer Lymphopenie, sind die Lymphozytenzahlen weiterhin engmaschig bis zur Normalisierung zu kontrollieren. Es liegen derzeit nur unzureichende Daten zur Therapieumstellung von anderen Vortherapien auf Dimethylfumarat bzw. von Dimethylfumarat auf andere Therapien vor. Es ist zu prüfen, ob ein Sicherheitsabstand vor der Umstellung der Therapien einzuhalten ist.“⁴⁴.

Hiermit verstärkt der G-BA noch die schon durch die EMA im Vergleich zur Zulassungssituation erhöhten Sicherheitsauflagen zu Dimethylfumarat.

Vom Stellungnehmer werden folgende Änderung des Therapiehinweises Abschnitt „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ als zwingend notwendig erachtet:

- Änderung im 8. Absatz des

Dabei ist der Einsatz von Alemtuzumab aufgrund der mit der Anwendung verbundenen Nebenwirkungen – und der Notwendigkeit einer langen Nachbeobachtungszeit – gegenüber den weiteren zur Behandlung der RRMS zugelassenen Arzneimitteln ~~besonders kritisch~~ abzuwägen. Darüber hinaus sind ~~im Vergleich zu anderen zur Behandlung der RRMS zugelassenen Wirkstoffen~~ bei Anwendung von Alemtuzumab ~~mehr~~ *spezifische* prophylaktische Maßnahmen (Arzneimittel, Impfungen) sowie die Therapie begleitende Laboruntersuchungen erforderlich.

⁴³ Biogen Idec (2015): Neue Maßnahmen zur Senkung des Risikos einer PML - vermehrte Überwachung und Absetzen der Therapie - Rote Hand Brief vom 23.11.2015 - Tecfidera (Dimethylfumarat). [Zugriff: 28.01.2016]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2015/rhb-tecfidera.pdf?__blob=publicationFile&v=3

⁴⁴ G-BA (2016): 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 – Dimethylfumarat (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung). [Zugriff: 28.01.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2445/2016-01-07_AM-RL-XII_Dimethylfumarat-Aenderung_2014-05-01-D-100_BAnz.pdf

- Änderung im 10. Absatz

Der Einsatz von Alemtuzumab entspricht damit einer wirtschaftlichen Verordnungsweise bei Patienten mit ~~schweren~~ *aktiven* Verläufen d. h., insbesondere solchen

~~• die trotz des Einsatzes der zur Behandlung der RRMS zugelassenen Wirkstoffe IFN, 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~~

~~und die für eine Eskalation mit Fingolimod nicht in Frage kommen.~~

~~Sollte zwischen einer Therapie mit Alemtuzumab und Natalizumab abgewogen werden ist zu berücksichtigen, dass Alemtuzumab erheblich teurer ist.~~

Erwachsene ab vollendetem 18. Lebensjahr mit Vorliegen einer gesicherten ICD-10-Diagnose G35.1 = schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS), bei denen zum Zeitpunkt der Einschreibung das Vorliegen einer aktiven Erkrankung vorliegt, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, und die zur Behandlung mit Alemtuzumab indiziert sind.

Zudem werden folgende Änderungen im Abschnitt „Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen“ als zwingend notwendig erachtet:

- Streichung des letzten Satz des 2. Absatzes

~~Insbesondere aufgrund dieser Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtschau der in den Studien aufgetretenen Nebenwirkungen ein qualitativer Nachteil von Alemtuzumab.~~

- Streichung des letzten Satz des 3. Absatzes

~~Dabei zeichnet sich Alemtuzumab durch ausgeprägte, schwere, mitunter lebensbedrohliche und zeitverzögert auftretende Nebenwirkungen aus.~~

Bewertung:

Zur Berücksichtigung der Zulassungsentscheidung siehe Bewertung 4. Einwand Genzyme.

Die Einwände hinsichtlich des obligaten Einsatzes von Fingolimod und Natalizumab vor Alemtuzumab können dahinstehen. Vor dem Hintergrund der Bedeutung der patientenindividuellen Therapie unter Abwägung der Nebenwirkungsprofile von Alemtuzumab, Natalizumab und Fingolimod bei schweren Verläufen kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass der Einsatz von Alemtuzumab bei schweren Verläufen unter Zweckmäßigkeitsgesichtspunkten gleichermaßen erwogen werden kann wie der von Fingolimod sowie Natalizumab und insofern eine verpflichtende Vorbehandlung mit diesen Wirkstoffen nicht erforderlich ist.

Gleichwohl hält der G-BA daran fest, dass Alemtuzumab aufgrund seines Nebenwirkungsprofils bei nicht schweren Verläufen in der Regel nicht die Therapie der Wahl ist.

In Hinblick auf die Arzneimittel, die zu Beginn einer RRMS-Erkrankung eingesetzt werden oder bei mildereren Verlaufsformen, liegen direkt vergleichende Studien von Alemtuzumab gegen Interferon vor, die im Therapiehinweis dargestellt sind. Zu Tecfidera® mit dem Inhaltstoff Dimethylfumarat fehlen zurzeit direkt vergleichende Studien mit Alemtuzumab und anderen Arzneimitteln, die für diese Therapiesituation zugelassen sind. Eine Empfehlung von Präparaten kann unter diesen Bedingungen nur unter Einbeziehung der Fachinformationen erfolgen. Dem Stellungnehmer ist zu zustimmen, dass PML-Erkrankungen unter Dimethylfumarat anders als unter Alemtuzumab aufgetreten sind. In der Fachinformation findet sich „*Unter Tecfidera und anderen Fumarat-haltigen Präparaten sind bei Patienten mit schwerer und anhaltender Lymphopenie Fälle von PML aufgetreten.*“ Die Häufigkeit wird angegeben mit „*Nicht bekannt*“. Allerdings sind auch hier bei der Abwägung gegenüber Alemtuzumab die umfangreichen Nebenwirkungen auch schwerwiegender Art unter Alemtuzumab in die qualitative Abwägung der Nebenwirkungen einbezogen worden.

Im Beschluss zur Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie zu Dimethylfumarat hat der G-BA der besonderen Situation, dass unter einem Arzneimittel, das für milde Verlaufsformen und als

Erstlinientherapie zugelassen ist, PML-Fälle beobachtet wurden, Rechnung getragen. Dies steht nicht im Widerspruch zu der vergleichenden Bewertung zu Alemtuzumab.

Bei der qualitativen Abwägung gegenüber den für die Behandlung zu Beginn einer RRMS-Erkrankung oder von mildereren Verlaufsformen zugelassenen Wirkstoffen zeichnet sich Alemtuzumab durch ausgeprägtere, schwerere, mitunter lebensbedrohliche und zeitverzögert auftretende Nebenwirkungen aus. Auf Versorgungsgesichtspunkte begründet ist daher bei nicht schweren Verläufen Alemtuzumab nicht die Therapie der Wahl.

Vorschlag:

Im Abschnitt „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ werden folgende Änderungen vorgenommen:

- In Absatz 8 wird im ersten Satz das Wort „besonders“ gestrichen.
- Nach Absatz 8 wird folgender Absatz 9 eingefügt:

„Bei der Behandlung von Patienten mit schweren Verläufen der RRMS mit Alemtuzumab sind Risiken für das Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen entsprechend zu gewichten und im Vergleich zu Fingolimod und Natalizumab insbesondere auch in der mehrjährig zu gewährleistenden Nachbeobachtungszeit zu beachten. Daher sollte die Entscheidung für Alemtuzumab bei diesen Patienten individuell sorgfältig abgewogen werden.“

- Der 11. Absatz (neu) wird wie folgt geändert:

„Der Einsatz von Alemtuzumab entspricht damit einer wirtschaftlichen Verordnungsweise bei Patienten mit schweren Verläufen d. h., insbesondere solchen

- die trotz des Einsatzes der zur Behandlung der RRMS zugelassenen Wirkstoffe IFN, 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.

und die für eine Eskalation mit Fingolimod nicht in Frage kommen.

Sollte zwischen einer Therapie mit Alemtuzumab und Natalizumab abgewogen werden ist zu berücksichtigen, dass Alemtuzumab erheblich teurer ist.“

Im Abschnitt „Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen“ wird der letzte Satz des 3. Absatzes wie folgt geändert:

Dabei zeichnet sich Alemtuzumab gegenüber Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat und Teriflunomid durch ausgeprägtere, schwerere, mitunter lebensbedrohliche und zeitverzögert auftretende Nebenwirkungen aus.

12. Einwand: MapCampath® nicht am Markt verfügbar

Vor dem Hintergrund, dass MapCampath® nicht mehr auf dem deutschen Markt verfügbar ist erachtet der Stellungnehmer folgende Änderung des 24. Absatz des Abschnitts „Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen“ als zwingend notwendig:

~~Ergänzender Hinweis: Die Abpackungen von Alemtuzumab in den Arzneimitteln MabCampath® und Lemtrada® sind unterschiedlich. MabCampath® enthält 30 mg/1 ml in einer Ampulle und wird in 100 ml Infusionslösung aufbereitet mit einer Infusionsdauer von 2 Stunden und Lemtrada® enthält 12 mg/1,2 ml in einer Ampulle und wird in 100 ml Infusionslösung aufbereitet. Die Infusionsdauer beträgt mindestens 4 Stunden mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 2 Stunden.~~

Aus Sicherheitsgründen ist nur ein indikationsgerechter Einsatz ~~der Arzneimittel~~ des Arzneimittels zu vertreten.

In der mündlichen Anhörung wird ausgeführt, dass das Programm zur Versorgung von Patienten mit Alemtuzumab in onkologischen und Transplantationsindikationen noch betrieben wird und in den letzten drei Jahren etwa 300 Patienten in onkologischen Indikationen therapiert wurden.

Bewertung:

Zur Rückgabe der Zulassung von MabCampath® (Alemtuzumab) findet sich auf den Internetseiten der EMA ein Dokument vom 15.08.2012. Es ist abrufbar unter http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2012/08/WC500130945.pdf [Zugriff am 24.06.2016]. Hierin wird ausgeführt dass für Patienten mit onkologischen Indikationen bzw. im Bereich der Transplantation ein Zugang zu dem Arzneimittel auch nach Rückgabe der Zulassung ermöglicht wird. (*„The MAH has committed to ensure that patients who need treatment with MabCampath for B-CLL and some other transplant/oncology indications will continue to receive it through patient access programmes. Details of these programmes are being discussed at national level and will be governed by national competent authorities.“*)

Die Leitlinie der DGHO zur Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) Stand November 2014, eingesehen am 24.06.2016 unter https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@_@view/html/index.html berichtet: *„Über eine englische Firma wird seitdem der kostenlose Import von MabCampath® aus den USA organisiert.“*

Zudem kann MabCampath® nach § 73 Abs. 3 AMG z. B. aus den USA importiert werden.

Unter Berücksichtigung der möglichen Verfügbarkeit von MabCampath® in den oben genannten Konstellationen ist es wichtig die Vertragsärzte darüber zu informieren, dass es unterschiedliche Fertigarzneimittel bzw. Abpackungen gibt.

Der G-BA folgt dem Vorschlag im Abschnitt „Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen“ den Hinweis auf die empfohlene Nachbeobachtungszeit nach Infusion aufzunehmen.

Vorschlag:

Im Abschnitt „Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen“ wird im 24. Absatz folgende Änderungen vorgenommen:

„Die Infusionsdauer beträgt mindestens 4 Stunden mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 2 Stunden.“

Nutzen-Risikoprofil Alemtuzumab

13. Einwand: Nutzen-Risikoprofil von Alemtuzumab

Das Auftreten von nicht therapierbaren unerwünschten Ereignissen wurde im direkten Zusammenhang mit Alemtuzumab nicht gezeigt. Die unter einer Therapie mit Alemtuzumab aufgetretenen Nebenwirkungen sind über drei Studien konsistent und können aufgrund des umfassenden Monitorings gemäß Fachinformation früh erkannt und gut behandelt werden. Hochgradig zu Mortalität führende Folgen nach Zulassung, wie das Auftreten einer PML (unter z.B. Natalizumab, Fingolimod oder Dimethylfumarat) sowie Herzerkrankungen mit potentieller Todesfolge und Basalzellkarzinome (unter z.B. Fingolimod) führten bei den Therapiealternativen

zu diversen Veröffentlichungen von Rote Hand Briefen und Anpassungen der Fachinformationen^{27,28,35,36,37,38,39,40,43,45}. Solche Anpassungen und Veröffentlichungen liegen für Alemtuzumab nicht vor. Die genannten Nebenwirkungen der Therapiealternativen sind im Gegensatz zu den bei Alemtuzumab auftretenden Nebenwirkungen nicht behandelbar und schwer zu kontrollieren.

Die Schwere der Nebenwirkungen und damit die Beschreibung der Nebenwirkungen als „behandelbar“ oder „kontrollierbar“ zieht der G-BA bei Nutzenbewertungsentscheidungen heran und sollte auch hier berücksichtigt werden. Bei den Entscheidungen zu Ruxolitinib und Vemurafenib kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die unter der Therapie vermehrt aufgetretenen unerwünschten Ereignisse nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens führen, da sie als kontrollierbar und behandelbar eingestuft wurden^{46,47}. Im Umkehrschluss heißt es, dass nicht behandelbare Nebenwirkungen zu einer Herabstufung des Zusatznutzens führen können. Somit sollte bei der Therapiewahl berücksichtigt werden, dass bei Alemtuzumab im Gegensatz zu den Therapiealternativen Natalizumab, Fingolimod und Dimethylfumarat ausschließlich behandelbare Nebenwirkungen bekannt sind; das mögliche Auftreten unbehaltbarer unerwünschter Wirkungen mit potentieller Todesfolge bei den genannten Therapiealternativen muss berücksichtigt werden.

Seit der Zulassung von Lemtrada® in Deutschland wurden aufgrund der Auswirkungen einer Therapie mit Alemtuzumab ein strenges Monitoring und andere Auflagen für die Anwendung festgelegt. Die Nebenwirkungen stellen einen wichtigen Faktor für den behandelnden Arzt und den betroffenen Patienten dar und müssen bekannt sein und verstanden werden⁵. Es existieren jedoch keine Einschränkungen der ursprünglich festgelegten Maßnahmen aufgrund von Post-Marketing-Ereignissen, die nach aktuellem Kenntnisstand zu einer weitergehenden Vorsicht bei der Anwendung befolgt werden müssen v.a. in Abwägung gegenüber Natalizumab bzw. Fingolimod.

Zusammenfassend ist das Nutzen-Risikoprofil wie bei jeder anderen Therapie der MS patientenindividuell abzuwägen. Eine Einschränkung der Anwendung und damit Gefährdung der Patienten, keine für sie wirksame Therapie zu erhalten, im Rahmen des Therapiehinweises ist nicht sachgerecht. Für Alemtuzumab geeigneten Patienten darf keine wirksame Therapie vorenthalten werden.

Demnach muss Alemtuzumab für Patienten mit RRMS bei aktiver Erkrankung definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung zur Verfügung stehen und darf diesen nicht verweigert werden. Die Wahl der Therapie muss von einem Neurologen in Abstimmung mit dem Patienten auf dessen Bedürfnisse primär entschieden werden und soll sekundär durch wirtschaftliche Parameter in die Verordnung eingehen. Ein Abweichen von diesen gesetzlich festgelegten Richtlinien kann zu lebensgefährlichen Folgen für Patienten führen.

⁴⁵ Biogen Idec (2014): Bei einer Patientin mit schwerer und lang anhaltender Lymphopenie trat eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) auf. - Rote Hand Brief vom 04.12.2014 - Tecfidera (Dimethylfumarat). [Zugriff: 28.01.2016]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2014/rhb-tecfidera.pdf?__blob=publicationFile&v=3

⁴⁶ G-BA (2014): Tragende Gründe 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 - Vemurafenib, vom 6. März 2014. [Zugriff: 01.02.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2713/2014-03-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_2013-09-15-D-074_TrG.pdf

⁴⁷ G-BA (2015): Tragende Gründe 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 - Ruxolitinib (neues Anwendungsgebiet), vom 15. Oktober 2015. [Zugriff: 01.02.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3397/2015-10-15_AM-RL-XII_Ruxolitinib-nAWG_2015-04-15-D-161_TrG.pdf

Vom Stellungnehmer werden folgende Änderungen als zwingend notwendig erachtet:

- Änderung im 6. Absatz des Abschnitts „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“:

In der Gesamtbewertung ist die Verringerung der Schubrate abzuwägen gegen die ~~häufigen und teilweise schweren~~ jedoch bei Beachtung des Risikomanagementplans gut behandelbaren Nebenwirkungen. ~~Wegen dieser schweren, potentiell auch tödlich verlaufenden Nebenwirkungen insbesondere autoimmuner Art, die teilweise auch mit deutlicher zeitlicher Verzögerung nach der Gabe auftreten. Daher~~ ist bei der Abwägung der Therapieoptionen auch der individuelle Verlauf der Erkrankung des Patienten und eine bereits bestehende Behinderung einzubeziehen. Bei nicht ~~schweren~~ aktiven Verläufen bzw. bei Patienten, die unter der aktuellen Therapie stabil sind, ist Alemtuzumab in der Regel nicht die Therapie der Wahl.

- Änderung im 10. Absatz des Abschnitts „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“:

Der Einsatz von Alemtuzumab entspricht damit einer wirtschaftlichen Verordnungsweise bei Patienten mit ~~schweren~~ aktiven Verläufen d. h., ~~insbesondere solchen~~

- ~~die trotz des Einsatzes der zur Behandlung der RRMS zugelassenen Wirkstoffe IFN, 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~~

~~und die für eine Eskalation mit Fingolimod nicht in Frage kommen.~~

~~Sollte zwischen einer Therapie mit Alemtuzumab und Natalizumab abgewogen werden ist zu berücksichtigen, dass Alemtuzumab erheblich teurer ist.~~

Erwachsene ab vollendetem 18. Lebensjahr mit Vorliegen einer gesicherten ICD-10-Diagnose G35.1 = schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS), bei denen zum Zeitpunkt der Einschreibung das Vorliegen einer aktiven Erkrankung vorliegt, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, und die zur Behandlung mit Alemtuzumab indiziert sind.

- Änderung im 6. Absatz des Abschnitts „Wirksamkeit“:

~~Vergleichsstudien gegenüber anderen Substanzen wie Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat oder Teriflunomid sowie Fingolimod oder Natalizumab liegen nicht vor. Ein Vorteil hinsichtlich positiver Behandlungseffekte ist damit für Alemtuzumab gegenüber diesen Therapiealternativen nicht belegt.~~

- Änderung im 1. Absatz des Abschnitts „Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen“:

~~Auf Grundlage der Publikationen ist ein belastbarer statistischer Vergleich der Nebenwirkungen methodisch nicht möglich, so dass Aussagen zu quantitativen Unterschieden hieraus nicht abgeleitet werden können.~~

Bewertung:

Der Beschluss des G-BA vom 15. Oktober 2015 zu Ruxolitinib erfolgte im onkologischen Indikationsbereich bei primärer Myelofibrose (PMF, auch bekannt als chronische idiopathische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose. Es handelt sich um Erkrankungen, die mit schweren auch tödlichen Komplikationen einhergehen. Sie sind selten und verlaufen regelmäßig tödlich. Die Polycythaemia-vera hat einen eher günstigen Verlauf: *„Bei günstiger Überlebensprognose (mediane Überlebenszeit über 18 Jahre) ist die Therapie in erster Linie auf die Prävention der thromboembolischen Komplikationen ausgerichtet“*. [<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/polycythaemia-vera-pv/@@view/html/index.html> am 05.04.2016]. Dagegen ist der klinische Verlauf von Patienten mit PMF heterogen und Aussagen bezüglich einer mittleren Überlebensdauer sind nur unter Vorbehalt möglich. *„In nicht selektionierten Patientenkollektiven ohne Altersunterscheidung beträgt die mittlere Lebenserwartung 3,5 bis 5,5 Jahre“*.

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/primaere-myelofibrose-pmf/@@view/html/index.html> Zugriff 05.04.2016].

Ausweislich des Beschlusses lagen zu Ruxolitinib keine Daten zur Mortalität und Morbidität vor, die einen Zusatznutzen belegen. Allerdings fanden sich Verbesserungen der Lebensqualität. Unter den Nebenwirkungen fanden sich Nachteile zu Dyspnoe (Luftnot) und Muskelspasmen. Allerdings ist bezüglich der Dyspnoe in den Tragenden Gründen festgehalten:

„Eine Dyspnoe trat unter Behandlung mit Ruxolitinib statistisch signifikant häufiger auf als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie (10,0 % vs. 1,8 %; RR: 5,55; 95 %-KI: [1,26; 24,46]; p = 0,010). Im Gegensatz dazu zeigten die Ergebnisse zum Symptom Dyspnoe, die mittels des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erhoben wurden, einen Vorteil von Ruxolitinib. Die unterschiedlichen Effektrichtungen der Ergebnisse in den beiden Endpunktkategorien erschweren die Interpretation der Daten zu diesem Ereignis.“ Bei solchen gegenläufigen Effekten ist die Annahme, dass diese als „überwiegend kontrollierbar und behandelbar eingestuft“ werden begründet.

Der Beschluss des G-BA zu Vemurafenib vom 03. März 2014 erfolgte zum nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom, einer regelmäßig tödlicher verlaufenden Krebserkrankung. In den Tragenden Gründen heißt es: *„Eine Besonderheit unter den Nebenwirkungen stellen maligne Neoplasien der Haut und der Schleimhäute, insbesondere Plattenepithelkarzinome (19 % versus 0,7 %) und Keratoakanthome (11 % versus 0,7 %) dar. Aufgrund dieser möglichen Nebenwirkungen werden für die Vemurafenib-Patienten in der Fachinformation umfangreiche Untersuchungen der Haut (dermatologische Untersuchung), des Kopfes und Halses, insbesondere der Mundschleimhaut und der Lymphknoten, Computertomographien des Brustkorbs sowie Untersuchungen der analen und vaginalen Schleimhäute empfohlen.“*

In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber als behandelbar eingestuft. Insbesondere auch unter Berücksichtigung der hier vorliegenden Schwere der Erkrankung und des Ergebnisses für den Endpunkt Überlebensdauer führen diese bedeutenden Nebenwirkungen in der Bewertung des G-BA nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.“ Plattenepithelkarzinome sind bei frühzeitiger operativer Entfernung heilbar und Keratoakanthome sind nicht tödliche verlaufende Hautveränderungen. *„Initial schnell wachsender (laut typischer Anamnese meist wenige Wochen), solitärer, seltener in Mehrzahl auftretender, epithelialer Tumor, der sich vom Haarfollikel oder vom Oberflächenepithel der Haut (selten der Schleimhaut) aus entwickelt, zunächst infiltrativ wächst und nach Wochen bis Monaten eine spontane Rückbildungstendenz haben kann.“* [Altmeyer, P.: Die Online-Enzyklopädie der Dermatologie, Venerologie, Allergologie und Umweltmedizin. <http://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/artikel?id=2068>, Zugriff am 05.04.2016]

Insofern sind beide Erkrankungen gut behandelbar.

Eine Therapie mit Alemtuzumab kann dagegen ausweislich der Fachinformation zu „*Schwerwiegenden Ereignissen*“ und Autoimmunereignissen mit „*tödlichem Ausgang*“ führen. Gerade letzteres zeigt, dass solche unerwünschten Ereignisse unter Therapie nicht behandelbar sind. Daneben gibt es allerdings auch behandelbare Nebenwirkungen, die unter der Therapie mit Alemtuzumab auftreten. So ist eine Hypothyreose mit Schilddrüsenhormonen substituierbar. Die Fachinformation beschreibt jedoch auch Patienten bei denen operative Eingriffe notwendig werden. Schilddrüsenoperationen sind bzgl. der technischen Anforderungen und des Nebenwirkungspotentials nicht vergleichbar mit den allermeisten Exzisionen an der Haut. Bei Betrachtung aller auch der schwerwiegend und tödlich verlaufenden Nebenwirkungen unter Alemtuzumab kann nicht davon ausgegangen werden, dass alle unerwünschten Ereignisse unter Alemtuzumab behandelbar sind. Dies würde der Fachinformation des Herstellers widersprechen.

Die multiple Sklerose ist eine sehr variabel verlaufende Erkrankung. Daher hat der G-BA die individuellen Verlaufsformen bei verschiedenen Patienten mit RRMS in seine Überlegung einbezogen. In Abhängigkeit von den Vorbehandlungen und des Krankheitsverlaufs hat er seine Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnung getroffen.

Es liegen keine Studien zum Vergleich von Alemtuzumab mit Natalizumab, Fingolimod und Dimethylfumarat vor. Ein Vorteil hinsichtlich positiver Behandlungseffekte ist damit für Alemtuzumab gegenüber diesen Therapiealternativen nicht belegt. Es erfolgt daher eine Abwägung auf der Schadensseite, wobei ein vergleichbarer Nutzen angenommen wird. Siehe hierzu auch 11. Einwand Genzyme.

Zu bildgebenden Verfahren siehe 1. Einwand KKNMS und DGN

Vorschlag:

Siehe Vorschlag 11. Einwand Genzyme.

14. Einwand: Abwarten Ergebnisse Verlängerungsstudie über 5 Jahre

Aus der rechtlichen und wirtschaftlichen Bewertung ist zu ersehen, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt ein Therapiehinweis des G-BA zu Alemtuzumab nicht erforderlich ist. Eine Einschränkung des zugelassenen Anwendungsgebietes aus wirtschaftlichen Gründen oder Gründen des therapeutischen Nutzens ist nicht ersichtlich.

Sollte der G-BA dennoch einen Therapiehinweis zu Alemtuzumab beschließen, möchten wir, wie in unserem Brief dargelegt um die Inklusion der Veröffentlichung zur Verlängerungsstudie über 5 Jahre zu Alemtuzumab und die sich daran anschließende Evaluierung durch die EMA bitten. [...]

Bewertung:

Zur Behandlung der Multiplen Sklerose stehen für die beiden häufigsten Verlaufsformen von Patienten mit schubförmig-remittierender MS neben Alemtuzumab weitere Arzneimittel zur Verfügung. Sowohl aus medizinischen als auch aus wirtschaftlichen Gründen ist ein Therapiehinweis aus Sicht des G-BA geboten.

Zu beachten ist auch, dass Alemtuzumab als bekannter Wirkstoff nicht der frühen Nutzenbewertung unterzogen werden konnte, während neu zugelassene Arzneimittel mit den Wirkstoffen Dimethylfumarat, Teriflunomid oder Fingolimod nach § 35a SGB V bewertet wurden. Zu Natalizumab besteht ebenfalls ein Therapiehinweis.

Sollten sich Änderungen der Zulassung durch die EMA ergeben wäre der Therapiehinweis ggf. anzupassen.

Vorschlag:

Keine Änderung

15. Einwand: Abschätzung des therapeutischen Nutzens von Alemtuzumab auf Basis einer Zusatznutzenbewertung

Der G-BA äußert sich im Entwurf zum Therapiehinweis zu Alemtuzumab wie folgt: „*Direkte Vergleichsstudien gegenüber anderen zugelassenen Therapiealternativen wie Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat, oder Teriflunomid sowie Fingolimod oder Natalizumab liegen nicht vor. Vorteile zu positiven Behandlungseffekten von Alemtuzumab gegenüber diesen Therapiealternativen sind damit nicht belegt.*“ (S. 3)

Damit fordert der G-BA implizit, dass direkte Vergleichsstudien gegenüber allen zur Behandlung der schubförmigen remittierenden Multiplen Sklerose zugelassenen Arzneimitteln für Alemtuzumab vorzulegen sind. Diese Forderung ist nicht nachvollziehbar.

Im Umkehrschluss heißt es allerdings auch, dass für Alemtuzumab – außer gegenüber Interferon-beta 1a – keine Aussagen zu Sicherheitseinschätzungen im Vergleich zu anderen Therapeutika möglich sind.

Gemäß Kapitel 4 § 6 der Verfahrensordnung ist für die Evaluierung der Wirtschaftlichkeit ein Therapeutischer Nutzen zu diskutieren:

„*Therapeutischer Nutzen*“

Die Bewertung des therapeutischen Nutzens eines Arzneimittels erfolgt auf der Grundlage von Unterlagen entweder zum Ausmaß des therapeutischen Nutzens des Arzneimittels bei einer bestimmten Indikation oder durch Vergleich mit anderen Arzneimitteln oder Behandlungsformen unter Berücksichtigung des therapeutischen Zusatznutzens für die Patientinnen oder Patienten. Maßgeblich für die Beurteilung des therapeutischen Nutzens ist das Ausmaß der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere Morbidität, Mortalität und Lebensqualität.“

Der G-BA schätzt den therapeutischen Nutzen einer neuen Therapie über ein Zusatznutzenverfahren ab. Diese wurden für Fingolimod, Teriflunomid und Dimethylfumarat jeweils gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Interferon beta 1a geführt^{48,49,50}.

Daher ist idealerweise auch bei der hier vorliegenden Fallkonstellation eine Abschätzung des relativen Sicherheitsrisikos im Vergleich zum therapeutischen Nutzen und den sich daraus ergebenden Wirtschaftlichkeitsentscheidungen ein analoges Vorgehen erforderlich.

Eine solche Vorgehensweise würde zudem den Vergleich der verschiedenen Medikamente für den behandelnden Neurologen sehr vereinfachen, da die Entscheidungen auf der gleichen Grundlage gefällt würden. Ein Vorteil wäre zudem, dass bei allen Nutzenverfahren bisher in den meisten Bereichen Interferon-beta-1a als zweckmäßige Vergleichstherapie verwendet wurde.

Berücksichtigung von Beschlüssen/Bewertungen/Empfehlungen des G-BA

Kriterium 3 gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie besagt, dass Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen berücksichtigt werden müssen. Die vollständige Beachtung der Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des G-BA bei der Festlegung eines Therapiehinweises ist daher unerlässlich. Die im vorliegenden Beschlussentwurf vorgesehene Festlegung einer wirtschaftlichen Verordnungsweise auf Patienten mit schweren Verläufen, die „*trotz des Einsatzes der zur Behandlung der RRMS zugelassenen Wirkstoffe IFN, Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat oder Teriflunomid (...)*“ Therapieziele nicht erreichen bzw. „*die für eine Eskalation mit Fingolimod nicht in Frage kommen*“ sowie Patienten, bei denen „*zwischen einer Therapie mit Alemtuzumab und Natalizumab abgewogen*“ wird, zeigt auf, dass der G-BA bisher verfügbare Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen zu den Arzneimitteln im Anwendungsgebiet in keiner Weise berücksichtigt.

⁴⁸ G-BA (2014): 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 – Dimethylfumarat. [Zugriff: 28.01.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2075/2014-10-16_AM-RL-XII_Dimethylfumarat_2014-05-01-D-100_BAnz.pdf.

⁴⁹ G-BA (2015): 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 – Fingolimod. [Zugriff: 28.01.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2349/2015-10-01_AM-RL-XII_2015-04-01-D-157_Fingolimod-Abl-Befr_BAnz.pdf

⁵⁰ G-BA (2014): 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 – Teriflunomid. [Zugriff: 28.01.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1949/2014-03-20_AM-RL-XII_Teriflunomid_2013-10-01-D-078_BAnz.pdf

Eine Recherche auf der Internetseite des G-BA hat ergeben, dass folgende Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des G-BA zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen vorliegen und für eine korrekte Abwägungsentcheidung berücksichtigt werden müssen:

Wirkstoff	direkt/indirekt	Art des Beschlusses	Referenz
Interferon-beta	Indirekt	Herleitung zweckmäßiger Vergleichstherapie durch den G-BA	48,49,50,51
Azathioprin	Direkt	Therapiehinweis	42
Dimethylfumarat	Direkt	Beschluss zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII	48
Glatirameracetat	Indirekt	Herleitung zweckmäßiger Vergleichstherapie durch den G-BA	48,49,50,51
Teriflunomid	Direkt	Beschluss zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII	50
Fingolimod	Direkt	Beschluss zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII	49,51
Natalizumab	Direkt	Therapiehinweis	42

Direkt: Es liegt ein Therapiehinweis/Beschluss vom G-BA zum Wirkstoff A vor.

Indirekt: In einem Therapiehinweis/Beschluss vom G-BA zu einem Wirkstoff B wurde auf Wirkstoff A verwiesen.

Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA entscheidet im Rahmen der frühen Nutzenbewertung auf Basis der Kriterien gemäß 5. Kapitel, § 6 seiner Verfahrensordnung über die zweckmäßige Vergleichstherapie. Falls der G-BA verschiedene Therapiealternativen als zweckmäßige Vergleichstherapie festlegt, kann der pharmazeutische Hersteller gemäß § 6 Absatz 2a AM-NutzenV eine Therapie wählen, gegenüber der er den Nachweis des Zusatznutzens darlegt. Somit ist es im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nicht erforderlich, gegen jede verfügbare Therapie einen direkten Vergleich vorzulegen. Die Forderung solcher Evidenz im Rahmen der Formulierung eines Therapiehinweises ist absurd. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fingolimod äußert sich der G-BA wie folgt⁴⁹:

*„Kriterium 3: Zu **Natalizumab** (10.04.2009) und zu **Azathioprin** (24.08.2001) liegen Therapiehinweise des GBA vor. Aus diesen kann **für keines der beiden Arzneimittel ein therapie-relevanter Nutzen bezüglich einer zweckmäßigen Vergleichstherapie** zur Behandlung der schubförmigen remittierenden Multiplen Sklerose **abgeleitet werden**.*

⁵¹ G-BA (2014): 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 – Fingolimod (neues Anwendungsgebiet). [Zugriff: 28.01.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2129/2014-12-18_AM-RL-XII_Fingolimod_nAWG_2014-07-01-D-116_BAnz.pdf

Zu **Dimethylfumarat und Teriflunomid** liegt jeweils ein Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor. Ein **Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist bei beiden **nicht belegt**. (...)

Kriterium 4: Azathioprin kommt aufgrund der Evidenz und seines therapeutischen Stellenwerts als **Reservepräparat** zur Behandlung der schubförmigen remittierenden Multiplen Sklerose nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. (...) Zu den Wirkstoffen **Alemtuzumab, Dimethylfumarat, oder Teriflunomid** ist die Evidenz auf die Zulassungsstudien begrenzt. Da diese Arzneimittel **erst seit relativ kurzer Zeit in der Versorgung verfügbar sind, bestehen noch keine ausreichenden Erfahrungen im Anwendungsgebiet** der Multiplen Sklerose insbesondere hinsichtlich der Nebenwirkungen und Sicherheitsrisiken. Natalizumab ist trotz des z.T. gleich lautenden Zulassungstextes wie Fingolimod aufgrund des langjährig bekannten Risikoprofils 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, sowie aufgrund der durch die Zulassung gegebenen Einschränkungen einer Therapie mit Natalizumab nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet.“

Diese vorgehende eigene Bewertung des G-BA ist selbstverständlich auch in einem Verfahren zur Erstellung eines Therapiehinweises zu berücksichtigen.

Für Genzyme ist nicht nachvollziehbar, wie Arzneimittel mit Therapiehinweis (Natalizumab, Azathioprin), für die kein „therapierelevanter Nutzen bezüglich einer zweckmäßigen Vergleichstherapie“ abgeleitet werden kann, vor einer Therapie mit Alemtuzumab eingesetzt werden sollen. Auch Arzneimittel, die seit kurzer Zeit verfügbar sind (Dimethylfumarat, Teriflunomid, Fingolimod) und daher bei der Festlegung einer Vergleichstherapie keine Berücksichtigung finden, sollten bei Stellung eines Therapiehinweises aus Konsistenzgründen nicht berücksichtigt werden.

Im Nutzenbewertungsverfahren nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO zu Fingolimod (Ablauf Befristung) hat der G-BA für die „Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose“ folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt: „Glatirameracetat oder Beta-Interferone 1a oder 1b“. Die gleiche Vergleichstherapie wurde auch für Teriflunomid und Dimethylfumarat für die Behandlung von Patienten mit schubförmig remittierender Multiplen Sklerose (RRMS) bestimmt.

Unter Berücksichtigung eines konsistenten Vorgehens des G-BA muss die zweckmäßige Vergleichstherapie für Alemtuzumab folgerichtig „Glatirameracetat oder Beta-Interferone 1a oder 1b“ lauten. Sind nach § 6 Absatz 2a AM-NutzenV mehrere Alternativen für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig, kann der Zusatznutzen gegenüber einer dieser Therapien nachgewiesen werden.

Für die Bewertung eines Zusatznutzens von Alemtuzumab sind Beta-Interferone dem Glatirameracetat vorzuziehen. Dies hat die folgenden Gründe:

- Die in den jeweiligen Fachinformationen definierten Ziele der Behandlung unterscheiden sich bei Beta-Interferon und Glatirameracetat. Glatirameracetat ist nur zur Verminderung der Schubfrequenz zugelassen, mit dem expliziten Hinweis, dass die Behinderungsprogression nicht aufgehalten oder verlangsamt werden kann. Bei den Beta-Interferonen ist sowohl die Reduktion der Schubfrequenz als auch ein positiver Effekt auf die Behinderungsprogression das Therapieziel. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Alemtuzumab, das seine Effektivität sowohl auf die Schübe als auch auf die Behinderungsprogression gezeigt hat, sind Beta-Interferone deshalb die geeignetere Vergleichstherapie.
- Mit den Studien CAMMS223, CARE-MS I und CARE-MS II liegen drei direkt vergleichende Studien mit einem Beta-Interferon (Interferon-beta 1a, 44 µg, s.c. (Rebif®)) vor, was einen Nachweis des Zusatznutzens mit bestverfügbarer Evidenz ermöglicht.

Diese Einschätzung zur Bewertung eines Zusatznutzens ist in einem Verfahren zum Beschluss eines Therapiehinweises ebenfalls relevant und zu berücksichtigen.

Beschreibung des Zusatznutzens von Alemtuzumab im Vergleich zu Interferon-beta 1a (zweckmäßige Vergleichstherapie)

Multiple Sklerose ist eine schwere, chronische Erkrankung, die derzeit unheilbar ist. Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beta-Interferon werden die schwerwiegenden Symptome der Erkrankung, die schubweise auftretenden Phasen neurologischer Dysfunktion (Schübe) und auch die dauerhaften körperlichen Einschränkungen (Behinderungsprogression), durch die Behandlung mit Alemtuzumab 12 mg signifikant und in relevantem Ausmaß gemindert (siehe Abschnitte 0, 0 und 3).

Morbidität

Die Ergebnisse der klinischen Studien zeigen, dass mit der relevant längeren „Freiheit von schwerwiegenden Symptomen“ (Schübe, Verhinderung schwerer [*Definition eines schweren Schubs entsprechend der Vorgehensweise in den Studien von Alemtuzumab: Erhöhung des EDSS-Wertes um >2 Punkte oder eine Veränderung in den Funktionssystemen, die über die für „Moderat“ festgelegten Kriterien hinausgeht. (Definition eines moderaten Schubs: Erhöhung des EDSS-Wertes um 1-2 Punkte, Veränderung um 2 Punkte in 1-2 Funktionssystemen oder Veränderung in 4 oder mehr Funktionssystemen um 1 Punkt.*]) steroidpflichtiger oder hospitalisierungspflichtiger Schübe, Behinderungsprogression) eine „bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erreicht werden kann.

Unerwünschte Ereignisse

In Einzelfällen kann die Behandlung mit Alemtuzumab 12 mg zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Immunthrombozytopenische Purpura) führen. Diesem Risiko wird mit umfassenden Maßnahmen bei der qualitätsgesicherten Anwendung Rechnung getragen. Das stringente Monitoring erlaubt eine frühzeitige Diagnose und gegebenenfalls Behandlung dieser Ereignisse.

Die Behandlung mit Alemtuzumab 12 mg ist während der Infusion bei nahezu allen Patienten mit Infusionsreaktionen verbunden, was sich auch in erhöhten Raten an Kopfschmerzen widerspiegelt. Andererseits war die Rate an grippeähnlichen Symptomen und Reaktionen an der Injektionsstelle, die mit der Applikation von Interferon beta-1a, s. c., 44 µg einhergehen, signifikant niedriger.

Das seit der Zulassung bestehende Sicherheitsprofil von Lemtrada® basiert auf einem umfassenden Monitoring, welches ein frühzeitiges Erkennen von unerwünschten Wirkungen und in der Folge eine adäquate Therapie zulässt. Es wurde kein neues Risiko seit der Zulassung von Lemtrada® und innerhalb des klinischen Entwicklungsprogrammes identifiziert, welchem nicht durch entsprechende Maßnahmen [*siehe Argumentation Einwand 6, 7, 8*] entgegen gewirkt werden kann.

Bei weiteren unerwünschten Ereignissen stehen höhere Risiken für Infektionen und Schilddrüsenerkrankungen bei der Behandlung mit Alemtuzumab 12 mg höheren Raten an ALT-Wert-Erhöhungen und unerwünschten Ereignissen gegenüber Interferon beta-1a (s.c.), die zu einem Therapieabbruch führten, bei der Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gegenüber. Die Rate von SUEs ist bei beiden Therapien vergleichbar *siehe Argumentation Einwand 6, 7, 8 9*].

Insgesamt sind nachteilige Effekte bezüglich einzelner Nebenwirkungen – wie oben beschrieben – unter einer Therapie mit Alemtuzumab im Vergleich zu Interferon beta 1a zu beobachten. Diese Nebenwirkungen sind über die drei Studien konsistent und können aufgrund des umfassenden Monitorings gemäß der Fachinformation früh erkannt und gut behandelt werden.

Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung (Vermeidung von Schüben, Verminderung von Behinderungsprogression) kann in der Gesamtschau der erhebliche Zusatznutzen, der sich über die Wirksamkeit von Alemtuzumab 12 mg ableiten lässt, nicht herabgestuft werden.

Durch die drei direkt vergleichenden RCT mit Interferon beta-1a, s.c. 44 µg als Komparator wird der erhebliche Zusatznutzen für 2 Jahre belegt. Auch für drei Jahre liegen Daten aus einem RCT vor (CAMMS223), in dem der Zusatznutzen von Alemtuzumab 12 mg gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt wird.

Für den Zeitraum von 5 Jahren können Daten aus den Verlängerungsstudien herangezogen werden. Die Daten sind in guter Übereinstimmung mit den aus RCT erhaltenen Belegen

Für Alemtuzumab 12 mg zur krankheitsmodifizierenden Therapie aktiver Formen der RRMS liegt ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen vor. Dies muss auch im vorliegenden Verfahren Berücksichtigung finden.

Die Darstellung des therapeutischen Nutzens von Alemtuzumab gemäß [*obenstehender Ausführungen*], muss in Analogie zu den Nutzenbewertungen anderer MS-Präparate dargestellt werden, um dem behandelnden Arzt einen Vergleich der Therapiealternativen zu ermöglichen.

Der Stellungnehmer sieht die Aufnahme eines zusätzlichen Kapitels zur Darstellung des therapeutischen Nutzens von Alemtuzumab auf Basis einer Zusatznutzenbewertung in den Therapiehinweis als zwingend erforderlich an.

Bewertung:

Die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist Bestandteil der frühen Nutzenbewertung. Selbst wenn Interferon bzw. Glatirameracetat die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellten, so gibt es dennoch keine Feststellung des G-BA zu einem Zusatznutzen gegenüber diesen Wirkstoffen. Alemtuzumab konnte als bekannter Wirkstoff nicht der frühen Nutzenbewertung unterzogen werden. Siehe hierzu auch Bewertung 1. Einwand Genzyme.

Vorschlag:

Keine Änderung

Kosten

16. Einwand: Berücksichtigung der verfügbaren Daten zur Ermittlung der Wirtschaftlichkeit von Alemtuzumab

Der G-BA hat folgende Aussagen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise und der Kosten gemacht:

- Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise, S. 4
„Die Anwendung von Alemtuzumab ist gemäß Zulassung auf 2 Behandlungsphasen in 2 Jahren begrenzt. Unklar bleibt dabei, wie Patienten bei weiterhin aktiver Erkrankung weiterbehandelt werden können.“
- Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise, S. 3
„Im Vergleich zur Therapie mit Interferonen (IFN) zeigten sich vermehrt ihrer Art nach schwere, auch zeitverzögert nach der Behandlung auftretende Nebenwirkungen, woraus sich die Notwendigkeit einer 48-monatigen Nachbeobachtung ergibt.“
- Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise, S. 3
„Darüber hinaus sind im Vergleich zu anderen zur Behandlung der RRMS zugelassenen Wirkstoffen bei Anwendung von Alemtuzumab mehr prophylaktische Maßnahmen (Arzneimittel, Impfungen) sowie die Therapie begleitende Laboruntersuchungen erforderlich.“
- Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise, S. 4

„Sollte zwischen einer Therapie mit Alemtuzumab und Natalizumab abgewogen werden ist zu berücksichtigen, dass Alemtuzumab erheblich teurer ist.“

- Kosten, S. 5

„Tabelle 1: Kosten der zur Behandlung der RRMS zugelassenen Arzneimittel“

Der G-BA geht in seiner Berechnung der Jahrestherapiekosten von einem Behandlungszeitraum von 2 Jahren für Alemtuzumab und allen anderen Wirkstoffe aus. Er erwähnt zwar die Notwendigkeit einer 48-monatigen Nachbeobachtung bezüglich Alemtuzumab, betrachtet diesen Zeitraum jedoch nicht in seiner Kostenberechnung. Dadurch vernachlässigt er die Angaben zur Behandlungsdauer der einzelnen Fachinformationen. In der Kostenberechnung vernachlässigt der G-BA zudem sein Vorgehen und seine Methodik aus bisherigen Beschlüssen zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet (Dimethylfumarat⁴⁸, Teriflunomid⁵⁰ und Fingolimod^{49,51}). Die im Entwurf des Therapiehinweises dargestellten Kosten (Tabelle 1, S. 5), stellen nicht die tatsächlich entstehenden Jahrestherapiekosten dar. Hier werden die gesetzlichen Pflichtrabatte und somit die Kosten aus Sicht des Kostenträgers – der gesetzlichen Krankenversicherung – vernachlässigt. Die Dosierungen von Teriflunomid (richtige Dosierung 1x 14mg täglich) sowie Dimethylfumarat (richtige Dosierung 2x 240mg täglich) sind in der Tabelle überdies falsch dargestellt^{52,53}. Zudem wurde die 40mg Dosierung von Glatirameracetat nicht aufgeführt.

Zuletzt stellt der G-BA fest, dass Alemtuzumab im Vergleich zu Natalizumab erheblich teurer ist.

Die vom G-BA gewählte Kostendarstellung bezieht sich nur auf Kosten über zwei Jahre, was nicht dem Wirkzeitraum sondern nur dem regelhaften Anwendungszeitraum von Alemtuzumab entspricht. Das Vorgehen des G-BA ist nicht sachgerecht, da es sich bei Alemtuzumab um eine Induktionstherapie handelt, während die im Entwurf zum Therapiehinweis dargestellten weiteren Therapien i.A. kontinuierliche Dauertherapien sind. Folglich führt die Darstellung der Kosten von Alemtuzumab im Therapiehinweisentwurf zu einem verfälschten Bild, da der G-BA eine Induktionstherapie mit kontinuierlichen Dauertherapien für einen zu kurzen Zeitraum vergleicht. Es sind Daten zur langanhaltenden Wirksamkeit und Sicherheit von Alemtuzumab für einen Zeitraum von 5 Jahren publiziert (siehe Abschnitt 3). Eine mehrjährige Betrachtung wäre an dieser Stelle daher sachgerecht. Außerdem bildet die Fachinformation von Alemtuzumab mit der dort beschriebenen 48-monatigen Nachbeobachtung ebenfalls einen Behandlungszeitraum von 5 Jahren ab⁵. Daher wird dieser Zeitraum für einen Kostenvergleich herangezogen (siehe Tab. 8). Im Nachfolgenden ist das Vorgehen bei der Neuberechnung der Jahrestherapiekosten näher beschrieben:

Die Höhe der Jahrestherapiekosten ist u. a. abhängig von der Dauer der Behandlung und der Dosierung. Die Angaben zur Behandlungsdauer und zur Dosierung werden den entsprechenden Fachinformationen entnommen. In keiner der Fachinformationen ist explizit eine maximale Therapiedauer angegeben, daher werden die Kosten für 5 Jahre unter Annahme einer kontinuierlichen Dauertherapie dargestellt. Dieses entspricht im Übrigen der Verordnungsrealität und lässt sich anhand von Verordnungsdaten der GKV nachprüfen.

Bei der Dosierung werden Angaben für die Auftitrierungsphasen, die von denen der Erhaltungstherapie abweichen, nicht berücksichtigt. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht werden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Laut „Mikrozensus 2013“ beträgt das Gewicht eines Unisex-Standardpatienten 76,3 kg.

⁵² Sanofi-Aventis Groupe (2013): Teriflunomid (AUBAGIO® 14 mg Filmtabletten). Stand: Oktober 2015 [Zugriff: 28.01.2016]. URL: www.fachinfo.de

⁵³ Biogen Idec. Dimethylfumarat (Tecfidera®). 2014

Für Arzneimittel, die in der Nutzenbewertung waren (Dimethylfumarat⁴⁸, Teriflunomid⁵⁰ und Fingolimod^{49,51}), werden die Behandlungsdauern und Dosierungen des zu bewertenden Arzneimittels und der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie aus dem jeweiligen G-BA Beschluss entnommen.

Es ist sachgerecht, die Kosten aus Sicht der GKV darzustellen. Dazu sind die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte vom Apothekenverkaufspreis abzuziehen. Nur so sind die tatsächlichen Kosten für die GKV der in Tab. 8 dargestellten Arzneimittel, die bei deren Verordnung anfallen, vergleichbar.

Die Preisinformation und die jeweiligen Abschläge der in Tab. 8 genannten Präparate werden aus dem ABDA-Artikelstamm (Online-Version 15.01.2016) entnommen. Folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte werden, sofern zutreffend, zur Ermittlung der realen Kosten von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V

Es werden für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten nur auf dem Markt befindliche Originalpackungen (keine Importe oder Krankenhauspackungen) in den verschiedenen Wirkstärken-Darreichungsformen-Kombinationen jeweils in der für die GKV kostengünstigsten Packungsgrößenkombination gewählt.

Darüber hinaus sind gemäß G-BA-Vorgaben lediglich direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation des Arzneimittels (z.B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen, wie z. B. Blutbildbestimmungen) oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer langfristigen Behandlung innerhalb des therapeutischen Gesamtkonzeptes hinausgehen. Bei den bisherigen Beschlüssen zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet MS (Dimethylfumarat⁴⁸, Teriflunomid⁵⁰ und Fingolimod^{49,51}) wurden keine zusätzlichen GKV-Leistungen durch den G-BA angesetzt. Es wird davon ausgegangen, dass die Begleitkosten im Rahmen des therapeutischen Gesamtkonzeptes bei den in Tab. 8 dargestellten Wirkstoffen vergleichbar sind und deshalb bei der Darstellung der Therapiekosten auch hier keine zusätzlichen Leistungen berücksichtigt werden. Somit sind die Kosten, die mit der Aussage des G-BA zusammenhängen *„Darüber hinaus sind im Vergleich zu anderen zur Behandlung der RRMS zugelassenen Wirkstoffen bei Anwendung von Alemtuzumab mehr prophylaktische Maßnahmen (Arzneimittel, Impfungen) sowie die Therapie begleitende Laboruntersuchungen erforderlich“*, für die Jahrestherapiekosten von Alemtuzumab nicht relevant.

In der nachfolgenden Tab. 8 ist das Ergebnis der Neuberechnung der Kosten unter der Berücksichtigung der oben erläuterten Aspekte dargestellt.

Tab. 8: Kosten aller zur Behandlung der RRMS zugelassenen Arzneimittel – Neuberechnung pU

Wirkstoff	Arzneimittel	Behandlungsdauer und Verbrauch	Jahrestherapiekosten pro Patient in € (für 5 Jahre)
Arzneimittel zur Behandlung von Patienten mit aktiver RRMS			
Alemtuzumab	Lemtrada®*	1. Behandlungsjahr: 12 mg/Tag an 5 aufeinander folgenden Tagen 2. Behandlungsjahr: 12 mg/Tag an 3 aufeinander folgenden Tagen	80.372,64 €
Arzneimittel zur Behandlung von Patienten mit RRMS			
Interferon beta-1a	Rebif®	44 Mikrogramm 3 mal wöchentlich	110.423,95 €
	Rebif®	22 Mikrogramm 3 mal wöchentlich	89.995,10 €
	Avonex®	30 Mikrogramm 1 mal wöchentlich	100.521,85 €
	Plegridy®	125 Mikrogramm alle 2 Wochen	108.400,50 €
Interferon beta-1b	Extavia®	250 Mikrogramm jeden zweiten Tag	79.863,60 €
	Betaferon®	250 Mikrogramm jeden zweiten Tag	92.419,50 €
Azathioprin	Azafalk®	2 - 3 mg/kg KG/Tag	3.049,95 € - 3.812,45 €
Dimethylfumarat	Tecfidera®	240 mg 2 mal täglich	79.651,70 €
Glatirameracetat	Copaxone®	20 mg einmal täglich	87.127,75 €
	Copaxone®	40 mg 3 mal wöchentlich	74.640,15 €
Teriflunomid	Aubagio®	14 mg einmal täglich	71.991,05 €
Arzneimittel zur Behandlung von Patienten mit RRMS mit hochaktiver oder rasch fortschreitender Erkrankung			
Fingolimod	Gilenya®	0,5 mg einmal täglich	112.879,60 €
Natalizumab	Tysabri®	300 mg alle 4 Wochen	132.067,00 €

Tab. 8 zeigt deutlich, dass Alemtuzumab über den relevanten Zeitraum von 5 Jahren wirtschaftlich ist. Eine Therapie mit Alemtuzumab ist deutlich günstiger als alle Interferon beta-1a-Präparate, als Fingolimod und Natalizumab. Die Aussage des G-BA im Entwurf zum Therapiehinweis „Sollte zwischen einer Therapie mit Alemtuzumab und Natalizumab abgewogen werden ist zu berücksichtigen, dass Alemtuzumab erheblich teurer ist.“ basiert auf falschen Annahmen bezüglich der Kostenberechnung wie oben erläutert und ist richtig zu stellen.

Der Nachweis des therapeutischen Nutzens von Alemtuzumab ist auf Basis einer Zusatznutzenbewertung (siehe Abschnitt 15) erfolgt. Es ergab sich für Alemtuzumab lediglich ein Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Beta-Interferone oder Glatirameracetat“ wie bei den Nutzenbewertungen von Fingolimod, Teriflunomid und Dimethylfumarat (vgl. Abschnitt 0). Auf Basis von drei Studien konnte ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen im Vergleich zu Rebif® gezeigt werden (vgl. Abschnitt 0).

Tab. 9: Relevante Kosten der zur Behandlung der RRMS zugelassenen Arzneimittel (zweckmäßige Vergleichstherapie)

Wirkstoff	Arzneimittel	Behandlungsdauer und Verbrauch	Jahrestherapiekosten pro Patient in € (für 5 Jahre)
Arzneimittel zur Behandlung von Patienten mit aktiver RRMS			
Alemtuzumab	Lemtrada®*	1. Behandlungsjahr: 12 mg/Tag an 5 aufeinander folgenden Tagen 2. Behandlungsjahr: 12 mg/Tag an 3 aufeinander folgenden Tagen	80.372,64 €
Arzneimittel zur Behandlung von Patienten mit RRMS (zweckmäßige Vergleichstherapie)			
Interferon beta-1a	Rebif®	44 Mikrogramm 3 mal wöchentlich	110.423,95 €
	Rebif®	22 Mikrogramm 3 mal wöchentlich	89.995,10 €
	Avonex®	30 Mikrogramm 1 mal wöchentlich	100.521,85 €
	Plegridy®	125 Mikrogramm alle 2 Wochen	108.400,50 €
Interferon beta-1b	Extavia®	250 Mikrogramm jeden zweiten Tag	79.863,60 €
	Betaferon®	250 Mikrogramm jeden zweiten Tag	92.419,50 €
Glatirameracetat	Copaxone®	20 mg einmal täglich	87.127,75 €
	Copaxone®	40 mg 3 mal wöchentlich	74.640,15 €

Auch bei Betrachtung von Tab. 9 fallen keine höheren Jahrestherapiekosten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Die Verordnung von Alemtuzumab über den relevanten Zeitraum von 5 Jahren ist demnach wirtschaftlich.

Vom Stellungnehmer wird eine Änderung der Kostendarstellung in Tabelle 1 im Abschnitt „Kosten“ des Therapiehinweises entsprechend obenstehender Tabelle 8 als zwingend erforderlich angesehen.

Bewertung:

Vollständig publizierte Ergebnisse von direkt vergleichenden Studien über 5 Jahre liegen nicht vor. Daher kann aktuell nicht abgeschätzt werden, wie die Behandlung nach 2 Jahren, bei Versagen der Therapie mit Alemtuzumab ggf. auch mit anderen Arzneimitteln, erfolgt. Um dies zu verdeutlichen wird in der Kostendarstellung eine Fußnote ergänzt, die darauf hinweist, dass zum aktuellen Zeitpunkt unklar ist, welche Kosten für eine Therapie der RRMS nach zweijähriger Behandlung mit Alemtuzumab entstehen.

Die Kosten werden in Tabelle 1 für alle Wirkstoffe einheitlich dargestellt, so dass ein Preisvergleich möglich ist. Bei der Kostendarstellung in Therapiehinweisen berücksichtigt der G-BA nicht die gesetzlichen Pflichtrabatte. Hierauf wird in der entsprechenden Fußnote hingewiesen. Die Darstellung ist somit transparent und für alle Wirkstoffe einheitlich. Somit besteht diesbezüglich kein Änderungsbedarf.

Es werden in Tabelle 1 nur die Kosten für die Arzneimittel selbst dargestellt. Kosten z. B. für prophylaktische Maßnahmen sowie die Therapie begleitende Laboruntersuchungen sind nicht berücksichtigt.

Die Einwände hinsichtlich fehlerhafter Dosierungsangaben zu Teriflunomid und Dimethylfumarat sowie der notwendigen Ergänzung von Copaxone®, 3 x 40mg/ Woche sind zutreffend. Ebenso ist die Zuordnung von Plegridy® zu Interferon β -1a zutreffend.

Im Zuge Auswertung der Stellungnahmen ist zudem aufgefallen, dass bei der Kostendarstellung redaktioneller Anpassungsbedarf sowie Aktualisierungsbedarf hinsichtlich der Preise besteht.

Vorschlag:

Die Tabelle 1: „Kosten der zur Behandlung der RRMS zugelassenen Arzneimittel“ wird wie folgt geändert:

Wirkstoff	Arzneimittel	Dosierung	1-Jahres-therapie-kosten	2-Jahresther- apiekosten
Alemtuzumab	Lemtrada®	1. Jahr: 5 x 12 mg / Jahr 2. Jahr: 3 x 12 mg / Jahr	1. Jahr: 53 268 € 2. Jahr: 31 961 €	85 228 € ¹
Arzneimittel zur Behandlung von Patienten mit RRMS				
Interferon β -1a	Rebif® 44	3 x 44 μ g / Woche	25 102 €	50 204 €
	Rebif® 22	3 x 22 μg / Woche	20 444 €	40 888 €
	Avonex®	1 x 30 μ g / Woche	22 155 €	44 309 €
	<u>Plegridy®</u>	<u>125 μg alle 2 Wochen</u>	<u>22 986 €</u>	<u>45 973 €</u>
Interferon β -1b	Extavia®	250 μ g jeden 2. Tag	16 790 €	33 581 €
	Betaferon®	250 μ g jeden 2. Tag	19 431 €	38 861 €
	Plegridy®	125 μg alle 2 Wochen	22 986 €	45 973 €
Azathioprin		2-3 mg / kg Körpergewicht / Tag	388-573 €	776-1145 €
Dimethylfuma- rat	Tecfidera®	2 x 240 mg / Tag	15 938 €	31 876 €
Glatiramer- acetat	Copaxone®	1 x 20 mg / Tag	18 550 €	37 099 €
		<u>3 x 40 mg / Woche</u>	<u>15 825 €</u>	<u>31 651 €</u>

Teriflunomid	Aubagio®	2 x 14 mg / Tag	14 406 €	28 812 €
Arzneimittel zur Behandlung von Patienten mit RRMS mit (hoch-)aktiver Erkrankung ⁴²				
Fingolimod	Gilenya®	1 x 0,5 mg / Tag	22 248 583 €	44 497 165 €
Natalizumab	Tysabri®	300 mg alle 4 Wochen	27 993 €	55 985 €

Dosierungen in den Auftitrierungsphasen, die von denen der Erhaltungstherapie abweichen, wurden nicht berücksichtigt. Dosisberechnungen erfolgten mit einer Körperoberfläche von 1,89 m² und einem Gewicht von 76,3 kg (Mikrozensus 2013). Kostenberechnung auf Basis der größten verfügbaren Packung bzw. Festbetrag; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden nicht berücksichtigt.

Stand Lauer Taxe 01.09.2016

¹ zum aktuellen Zeitpunkt ist unklar, welche Kosten für eine Therapie der RRMS nach zweijähriger Behandlung mit Alemtuzumab entstehen

⁴² Aufgrund seines 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.

Rechtliche Bewertung

17. Einwand: Formelle Rechtmäßigkeit

Stellungnahmefrist

Die vom G-BA vorgesehene Stellungnahmefrist für den stellungnahmeberechtigten pharmazeutischen Unternehmer war zu kurz bemessen. Abgesehen davon, dass keine direkte Aufforderung zur Abgabe einer Stellungnahme erfolgte, wurde die von der Verfahrensordnung des G-BA ausgewiesene Mindeststellungnahmefrist gewählt. Mit Schreiben vom 20.01.2016 wies Genzyme den G-BA darauf hin, dass erhebliche Fehler im vorgelegten Beschlusssentwurf für Alemtuzumab vorhanden sind, so dass eine umfangreiche Aufarbeitung erfolgen muss.

Der Umstand, dass die Verfahrensordnung eine Mindeststellungnahmefrist ausweist, belegt noch nicht, dass diese für jedes Verfahren angemessen ist. Vielmehr ist die in der Verfahrensordnung ausgewiesene Mindeststellungnahmefrist lediglich für einfach gelagerte Fälle adäquat. Diese Mindestfrist auch für den vorliegenden komplizierten Sachverhalt anzuwenden, war bereits unverhältnismäßig. Eine Stellungnahmefrist muss so bemessen sein, dass dem Betroffenen ausreichend Zeit zur Einholung rechtlichen und medizinischen Rats sowie zur Abfassung seiner Äußerung bleibt. Auch die auf einen begründeten Fristverlängerungsantrag hin erfolgte Ablehnung einer Fristverlängerung ist als unverhältnismäßig einzustufen.

Darüber hinaus wurde bereits die Mindeststellungnahmefrist nicht eingehalten, da die Zuleitung der Aufforderung zur Abgabe einer Stellungnahme an den pharmazeutischen Unternehmer über Dritte erfolgte (weder durch den G-BA noch die AWMF). Da der pharmazeutische Unternehmer in § 92 Abs. 3a SGB V gesetzlich explizit genannt wird, war eine Veröffentlichung im Bundesanzeiger und eine Zuleitung über Dritte nicht ausreichend.

Es ist somit festzustellen, dass dem pharmazeutischen Unternehmer als gesetzlich ausgewiesenem Stellungnahmeberechtigten das in einem rechtstaatlichen Verfahren erforderliche rechtliche Gehör nicht ausreichend gewährt wurde.

Auswahl der Stellungnahmeberechtigten

Die Auswahl der Stellungnahmeberechtigten durch den G-BA kann nur Befremden hervorrufen. Es ist nicht nachzuvollziehen, dass für die Erstellung eines Therapiehinweises für einen hochwirksamen monoklonalen Antikörper der Deutsche Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V., die Gesellschaft für Phytotherapie e.V., die Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.

und sogar die Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) zur Stellungnahme aufgefordert wurde, der G-BA es aber nicht für nötig erachtet, die das Arzneimittel anwendenden Neurologen und Nervenärzte über deren Bundesverbände wie den Bundesverband deutscher Neurologen (BDN), den Bundesverband deutscher Nervenärzte (BVDN), sowie die Leitlinienkommissionen der Fachgesellschaften i.e. der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und des Klinischen Kompetenznetz für Multiple Sklerose (KKNMS) um eine Stellungnahme zu ersuchen. In § 92 Abs. 3a SGB V ist ausdrücklich erwähnt, dass Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben ist. Es bedarf keiner weiteren Erläuterung, dass weder homöopathische Ärzte noch Zahnärzte in die Behandlung einer aktiven MS eingebunden sind. Somit liegt auch diesbezüglich bereits ein Verfahrensfehler vor.

Bewertung:

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Die Organisationen sowie Verbände denen zu diesem Zweck die entsprechenden Entwürfe zugesendet wurden, können den Tragenden Gründen zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens entnommen werden.

Darüber hinaus wurde der Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht sowie auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht. Einzelne pharmazeutische Hersteller sowie Sachverständige werden bei der Einleitung von Stellungnahmeverfahren nach § 92 Abs. 3a SGB V nicht angesprochen, werden jedoch durch die Veröffentlichung im Bundesanzeiger zur Abgabe einer Stellungnahme aufgefordert. Die Veröffentlichung im Bundesanzeiger eröffnet aufgrund der damit verbundenen Publizität in hinreichendem Maße Kenntnis über die Durchführung eines Stellungnahmeverfahrens zu einem konkreten Beschlussgegenstand.

Somit wird den stellungnahmeberechtigten betroffenen pharmazeutischen Unternehmern wie auch den Sachverständigen der pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis den gesetzlichen Anforderungen entsprechend, Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Darauf, welche Sachverständigen und medizinisch wissenschaftlichen Fachgesellschaften zu einem Beschlussgegenstand Stellung nehmen, hat der G-BA hingegen regelmäßig keinen Einfluss. Vielmehr ist es Ziel der allgemeinen Veröffentlichung einem möglichst breiten Kreis an potentiell stellungnahmeberechtigten die Beschlussunterlagen zur Stellungnahme zur Verfügung zu stellen.

Dabei ist nach 1. Kapitel § 10 der Verfahrensordnung (VerfO) bei Einleitung des Stellungnahmeverfahrens durch den zuständigen Unterausschuss auch über die Stellungnahmefrist zu beschließen. Diese soll unter Berücksichtigung des 1. Kapitel § 10 Abs. 1 Satz 3 VerfO zwar nicht kürzer als vier Wochen sein, allerdings handelt es sich als Sollvorgabe nicht um eine verbindliche Bestimmung der Mindestfrist für ein Stellungnahmeverfahren und enthält insoweit auch keine Verpflichtung, regelhaft über die Stellungnahmefrist von 4 Wochen hinaus zu gehen. Der Unterausschuss hat unter Würdigung aller Umstände eine angemessene Frist zur Stellungnahme zu beschließen. Dabei ist auch zu berücksichtigen, dass die Berechnung der Stellungnahmefrist sich an dem Zeitpunkt der Veröffentlichung im Bundesanzeiger orientiert wengleich über die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zeitnah zur Beschlussfassung auf den Internetseiten des G-BA informiert wird. Vorliegend erfolgte die Veröffentlichung des Beschlusses zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einschließlich der Tragenden Gründe bereits am 10. Dezember 2015.

Vorschlag:

Keine Änderung

18. Einwand: Materielle Rechtmäßigkeit

Vereinbarkeit des Beschlussentwurfes mit der Ermächtigungsgrundlage

Rechtsgrundlage für den Beschluss von Therapiehinweisen und deren Umfang

Bereits im Dezember 2012 wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers gegenüber dem G-BA angeboten, ein Verfahren zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen für Alemtuzumab durchzuführen. Dies wurde leider seitens des G-BA im Januar 2013 mit der Begründung abgelehnt, dass Alemtuzumab weder als neuer Wirkstoff dossierpflichtig sei noch als Bestandsmarktprodukt ein Dossier eingereicht werden könne, da nach Prüfung auf unserer Seite kein aktueller Unterlagenschutz mehr besteht.

Da mit Alemtuzumab ein Wirkstoff mit einem Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie β -Interferon 1a sc vorliegt, erscheint der Ansatz des G-BA, eine Verordnungseinschränkung über den Beschluss eines Therapiehinweises durchführen zu wollen, bereits im Ansatz problematisch.

Rechtsgrundlage für den Beschluss von Therapiehinweisen ist § 92 Abs. 2 SGB V, wie dies vom G-BA in den tragenden Gründen vom 08.12.2015 richtig ausgeführt wird. Danach können in der Arzneimittel-Richtlinie auch Therapiehinweise aufgenommen werden. Sinn und Zweck der Ermächtigung ist es, dass dem Arzt bei der Behandlung gesetzlich versicherter Patienten die wirtschaftliche und zweckmäßige Auswahl der Arzneimitteltherapie ermöglicht werden soll. Demgemäß stellt die Ermächtigung des G-BA zum Beschluss von Therapiehinweisen lediglich eine Konkretisierung des in § 12 Abs. 1 SGB V festgelegten Wirtschaftlichkeitsgebotes dar. Dabei ist zu berücksichtigen, dass zugelassene Fertigarzneimittel grundsätzlich in der gesetzlichen Krankenversicherung ordnungsfähig sind, wenn kein sonstiger Ausschlussgrund greift. Haben Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse eine unmittelbar bindende Wirkung für den verordnenden Arzt, kann der G-BA mit der Erstellung von Therapiehinweisen lediglich das Nähere zu der Durchführung einer wirtschaftlichen Versorgung der Versicherten mit Arzneimitteln durch den Vertragsarzt vorgeben. Dazu findet sich in der Gesetzesbegründung vom 06.07.2010 folgende Begründung⁵⁴:

„Im Unterschied zu Verordnungseinschränkungen und -ausschlüssen, die eine unmittelbar bindende Wirkung für den verordnenden Arzt in jedem Einzelfall haben, ist der Gemeinsame Bundesausschuss bei der Erstellung von Therapiehinweisen lediglich befugt, das Nähere zu den Modalitäten einer wirtschaftlichen Versorgung der Versicherten mit Arzneimitteln durch den Vertragsarzt zu regeln, d.h. er regelt mithin lediglich das „Wie“, nicht aber das „Ob“ der Arzneimittelversorgung.“

Aus der Vorgabe des Gesetzgebers ergibt sich, dass der G-BA nicht berechtigt ist, Zulassungsentscheidungen für Fertigarzneimittel, die von den Zulassungsbehörden getroffen wurden, zu modifizieren. Zu den Zulassungsentscheidungen gehören insbesondere Entscheidungen zur Sicherheit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels. Diese Entscheidungen der Zulassungsbehörden sind somit vorgreiflich und nicht mittels Therapiehinweisen des G-BA änderbar.

⁵⁴ Deutscher Bundestag (2010): Gesetzentwurf der Fraktionen der CDU/CSU und FDP: Entwurf eines Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz-AMNOG). Stand: 06.07.2010 [Zugriff: 01.02.2016]. URL: <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/17/024/1702413.pdf>

Überschreitung der Rechtsgrundlage im vorliegenden Beschlussentwurf

Der Beschlussentwurf des G-BA berücksichtigt bereits nicht die unterschiedlichen, von der Zulassung erfassten Anwendungsgebiete der Arzneimittel Alemtuzumab (Lemtrada®), Natalizumab (Tysabri®) und Fingolimod (Gilenya®), die der G-BA zum Vergleich heranziehen will. Unter Abschnitt [siehe 11. Einwand Genzyme] wurden die jeweiligen Anwendungsgebiete bereits gegenübergestellt und dargelegt. Die vorgenannten drei Arzneimittel wurden bezüglich deren Sicherheit und Unbedenklich von der EMA überprüft und erhielten von dieser jeweils eine EU-Zulassung mit unterschiedlichen Anwendungsgebieten. Auf die Gründe für die von der EMA genehmigten unterschiedlichen Anwendungsgebiete geht der G-BA aber nicht ein. Durch die im vorliegenden Beschlussentwurf vorgesehene, nicht nachvollziehbare Festlegung einer wirtschaftlichen Verordnungsweise von Alemtuzumab auf "Patienten mit schweren Verläufen" wird das zugelassene Anwendungsgebiet von Lemtrada® bereits erheblich eingeschränkt.

Begründet wird diese vom G-BA vorgeschlagene Einschränkung gerade auch mit Sicherheits-erwägungen. So heißt es im Beschlussentwurf auf Seite 3:

"In der Gesamtbewertung ist die Verringerung der Schubrate abzuwägen gegen die häufigen und teilweise schweren Nebenwirkungen."

Des Weiteren ist auf Seite 3 des Beschlussentwurfes zu lesen:

"Dabei ist der Einsatz von Alemtuzumab aufgrund der mit der Anwendung verbundenen Nebenwirkungen – und der Notwendigkeit einer langen Nachbeobachtungszeit – gegenüber den weiteren zur Behandlung der RRMS zugelassenen Arzneimitteln besonders kritisch abzuwägen."

In den tragenden Gründen zum Beschlussentwurf führt der G-BA auf Seite 4 aus:

"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."

Mit den dargestellten Beurteilungen setzt sich der G-BA eindeutig über die Sicherheits- und Unbedenklichkeitseinschätzung der EMA hinweg. Diese hat gerade Alemtuzumab (Lemtrada®) für ein deutlich breiteres Anwendungsgebiet der RRMS mit aktiver Erkrankung zugelassen und im Gegensatz dazu die Anwendung von Natalizumab (Tysabri®) und Fingolimod (Gilenya®) auf ein Nichtansprechen einer Therapie mit Interferon beta oder Glatirameracetat bei hoher Krankheitsaktivität oder nach einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie bei hochaktiver Erkrankung (Gilenya®) oder rasch fortschreitender (schwerer) schubförmig remittierend verlaufender MS beschränkt. Damit ist nach der Sicherheits- und Unbedenklichkeitsprüfung durch die EMA das Arzneimittel Alemtuzumab (Lemtrada®) grundsätzlich auch als Erstlinientherapie für die Behandlung der RRMS mit aktiver Erkrankung zugelassen. Im Vergleich dazu sind die Arzneimittel Natalizumab (Tysabri®) und Fingolimod (Gilenya®) aus Sicherheitserwägungen nur als Zweitlinientherapie oder bei deutlich schwereren Verlaufsformen zugelassen.

Darüber hinaus wird die im Beschlussentwurf erwähnte Definition der schweren Verläufe als „insbesondere solche, die trotz des Einsatzes der zur Behandlung der RRMS zugelassenen Wirkstoffe IFN, 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 = 5,5 und von mindestens 0,5 bei einem Ausgangswert über 5,5, oder deren Erkrankung klinisch rasch progredient ist“, nicht weiter begründet und erscheint aufgrund des Anwendungsgebietes von Lemtrada® (RRMS mit aktiver Erkrankung) als willkürlich festgelegt.

Darüber hinaus beschloss der G-BA bereits am 16.10.2008 einen Therapiehinweis für Natalizumab (Tysabri®). Dort führt der G-BA selbst aus, dass Natalizumab wegen des Risikos der Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML), welche gewöhn-

lich zum Tod oder zu einer schweren Behinderung führt, und anderen gravierenden unerwünschten Begleitwirkungen eine streng zu beachtende enge Zulassung erhalten habe. Der Therapiehinweis für Natalizumab baut auf dem Anwendungsgebiet der Zulassungsentscheidung auf.

Es ist daher völlig unverständlich, dass der G-BA im Falle von Alemtuzumab, dessen Sicherheitsprofil ein erheblich breiteres Anwendungsgebiet erlaubt, unter Umkehrung der Sicherheitseinschätzung der EMA eine derart gravierende Anwendungseinschränkung eines als Erstlinientherapeutikums zugelassenen Arzneimittels vornimmt.

Auch die vom G-BA aufgeführte Begründung einer modifizierten post-hoc-Auswertung der FDA und damit angeblicher Unsicherheit der Untersuchungen zur Behinderungsprogression ist bereits unzulässig. Maßgeblich für die Sicherheitseinschätzung im Rahmen einer Zulassung ist die Bewertung der zuständigen Zulassungsbehörden und nicht der U.S.-amerikanischen Zulassungsbehörde. Eine solche Argumentation seitens des G-BA ist bereits aus formalen Gründen nicht geeignet, Zulassungsentscheidungen der EMA durch den G-BA zu modifizieren. Die Argumentation greift aber auch in der Sache nicht, wie bereits unter Abschnitt [siehe 4. Einwand Genzyme] dargestellt. Hier berücksichtigt der G-BA nicht, dass die FDA explizit die signifikante Wirksamkeit von Alemtuzumab feststellt und damit die Studie CAREMS II insbesondere für die Bewertung der Behinderungsprogression im vorliegenden Label der FDA anerkennt.

Die im vorliegenden Entwurf zum Therapiehinweis Alemtuzumab zum Vergleich hinzugezogenen Medikamente Fingolimod und Natalizumab haben von der EMA wie in 11 dargelegt eine völlig andere Sicherheitseinschätzung im Vergleich zu Alemtuzumab beim Einsatz in der RRMS erhalten.

Es ist schlusszufolgern, dass die EMA das Nutzen-Risiko-Profil von Alemtuzumab im Vergleich zu Fingolimod und Natalizumab als eindeutig positiver einschätzt. Diese Schlussfolgerung ist auch durch die im letzten Jahr erneute Bestätigung der eingeschränkten Indikation von Fingolimod und Natalizumab im Vergleich zur breiten Indikation von Alemtuzumab eindeutig zu ziehen. Es ist daher bereits aufgrund der Entscheidungen der Zulassungsbehörde nicht vertretbar, dass der G-BA dem behandelnden Arzt im vorliegenden Entwurf zum Therapiehinweis Alemtuzumab eine Bevorzugung der beiden Substanzen Fingolimod und Natalizumab im Vergleich zu Alemtuzumab unter dem Aspekt von Sicherheitserwägungen vorschreiben will.

Im vorliegenden Beschlussentwurf hat der G-BA bereits wie dargestellt die positive Vorgeiflichkeit der Zulassungsentscheidung von Alemtuzumab nicht beachtet. Im Zuge der arzneimittelrechtlichen Zulassung des Wirkstoffes wurden bereits die Sicherheit und medizinische Unbedenklichkeit von Alemtuzumab für das Anwendungsgebiet ausführlich geprüft und abschließend bewertet. Der G-BA ist nicht befugt, die Sicherheit und medizinische Unbedenklichkeit unter dem Kriterium des „medizinischen Nutzens“ eines Arzneimittels oder Wirkstoffs, abweichend von der Beurteilung der für die Zulassung nach dem AMG zuständigen Behörde zu bewerten. Dieser Auffassung ist auch das Bundessozialgericht in ständiger Rechtsprechung⁵⁵. Das im Beschlussentwurf postulierte angeblich höhere Sicherheitsrisiko von Alemtuzumab (Lemtrada®) im Vergleich zu Natalizumab (Tysabri®) und Fingolimod (Gilenya®) ist bereits unter Berücksichtigung der jeweiligen Zulassungsentscheidungen und zugelassenen Anwendungsgebiete nicht haltbar. Die Feststellung, dass Alemtuzumab nur dann wirtschaftlich verordnet werden könne, wenn eine Eskalation mit Fingolimod nicht in Frage käme, ist unzulässig, da die Zulassungsentscheidungen bereits die entgegengesetzte Rangfolge festgelegt haben.

⁵⁵ BSG (2011): BUNDESSOZIALGERICHT Urteil vom 1.3.2011, B 1 KR 10/10 R: Krankenversicherung - Festbetragsfestsetzung - Anfechtbarkeit durch Versicherte - Bildung von Festbetragsgruppen anhand des Inhalts der Arzneimittelzulassungen - Nachweis therapeutischer Verbesserungen mit der Folge eines Verbots der Aufnahme in eine Festbetragsgruppe evidenzbasiert anhand klinischer Studien. Stand: 01.03.2011 [Zugriff: 01.02.2016]. URL: <http://juris.bundessozialgericht.de/cgi-bin/rechtsprechung/document.py?Gericht=bsg&Art=en&nr=11991>

Es liegt damit auch ein Verstoß gegen Kapitel 4 § 7 Abs. 1 der Verfahrensordnung vor, wonach eine Bewertung auf Basis der arzneimittelrechtlichen Zulassung zu erfolgen hat.

Der im vorliegenden Beschlussentwurf erfolgte und mit Sicherheitsbedenken begründete Eingriff in das Anwendungsgebiet von Alemtuzumab ist daher bereits durch das Überschreiten der Rechtsgrundlage für den Beschluss von Therapiehinweisen rechtswidrig.

Vollständige Sachverhaltsermittlung

Der G-BA und der Unterausschuss Arzneimittel haben die maßgeblichen Auffassungen in der medizinischen Wissenschaft zur pharmakologischen Wirkstoffbewertung vollständig zu ermitteln und alle vorhandenen relevanten Studien auszuwerten. Dies ist leider im Rahmen des Beschlussentwurfes nicht erfolgt.

CAMMS223

Wie bereits unter Abschnitt [siehe 2. Einwand Genzyme] dargelegt, wurde die Studie CAMMS223 nicht berücksichtigt. In dieser Studie zeigte Alemtuzumab eine signifikant positive Wirkung auf die Behinderungsprogression (SAD) und die jährliche Schubrate verglichen mit Interferon beta-1a bei nicht vorbehandelten Patienten.

Verlängerungsstudien

Auch in den Verlängerungsstudien zeigten sich anhaltend günstige Effekte. Diese positiven Ergebnisse sind unter Abschnitt 3 dargestellt. Neben den im Follow-Up der Studie CAMMS223 gewonnenen Daten über das Jahr 2 hinaus wurden bereits Ergebnisse über das Follow-Up der CARE-MS-Studien publiziert und sind zu berücksichtigen.

Netzwerk-Metaanalyse

Da direkte Vergleichsstudien gegenüber anderen zugelassenen Therapiealternativen wie Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat, oder Teriflunomid sowie Fingolimod oder Natalizumab fehlen, muss, wenn eine Berücksichtigung überhaupt zulässig ist (zur Zulässigkeit dieser Vergleiche siehe unten), die aktuellste Arbeit auf diesem Gebiet, nämlich diejenige der Cochrane Collaboration¹³, Berücksichtigung finden. Unter Abschnitt [siehe 5. Einwand Genzyme] ist oben dargestellt, dass Alemtuzumab zur Vermeidung von Schüben in der Netzwerk-Metaanalyse über 12 und 24 Monate den „Spitzenplatz“ einnimmt. Dieses Ergebnis wird von einer Netzwerk-Metaanalyse der Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health bestätigt¹⁴. Weitere Netzwerk-Metaanalysen bestätigen dieses Ergebnis.

EPAR zu Fingolimod

Wie bereits oben unter 11 aufgezeigt wird der EPAR - Assessment Report – Variation zu Fingolimod, veröffentlicht am 17.12.2015 vom G-BA nicht berücksichtigt³². Dies ist nachvollziehbar, da der Beschlussentwurf des G-BA auf den 08.12.2015 datiert. Da dieser nun aber vorliegt, muss auch eine Berücksichtigung erfolgen. Aus dem EPAR zu Fingolimod geht klar hervor, dass die EMA die Erweiterung des Anwendungsgebietes von Fingolimod mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie ablehnt. Die EMA schätzt das Nutzen-Risiko-Profil von Alemtuzumab im Vergleich zu Fingolimod und Natalizumab somit als eindeutig positiver ein. Dies ist vom G-BA zu berücksichtigen.

FDA-Label

Der G-BA berücksichtigt auf Seite 9 des Beschlussentwurfes nicht die aktuellen Informationen der FDA zur Zulassung von Alemtuzumab. Die FDA weist in der aktuellen Prescribing Information explizit auf die signifikante Wirksamkeit von Alemtuzumab auf die Behinderungsprogression hin. Abgesehen davon, dass es wie oben bereits [...] aufgezeigt, unzulässig ist, im Rahmen der Zulassung durch die EMA getroffene Sicherheitseinschätzungen durch Einschätzungen der FDA modifizieren zu wollen, stellt der G-BA an dieser Stelle bereits auf eine veraltete Sachlage ab und berücksichtigt nicht die aktuell vorliegenden Informationen der FDA.

Vorgehende Beschlüsse des G-BA

Der G-BA berücksichtigt bereits nicht die von ihm selbst vorgehend getroffenen Beschlüsse und die dort getroffenen Einschätzungen. [...]

Abwägungsentscheidung

Abwägungsausfall

Die unter Abschnitt 1 aufgezeigte unvollständige Sachverhaltsermittlung durch den G-BA führt zwangsläufig im vorliegenden Beschlussentwurf zu einem Abwägungsausfall, da diese dargestellten Informationen unberücksichtigt geblieben sind.

Darüber hinaus ist mit finalen Ergebnissen der Verlängerungsstudie zu den Phase III Studien zum Sicherheitsprofil der Behandlung von Patienten mit Alemtuzumab in Jahr 3 bis 5 zum 01.07.2016 zu rechnen. Aus den bisher vorliegenden Datenauswertungen ist zu erkennen, dass diese deutlich positiven Ergebnisse nicht mit der vom G-BA im Beschlussentwurf getroffenen Sicherheitseinschätzung von Alemtuzumab vereinbar sind. Es wäre daher ermes- sensfehlerhaft, die Mitte des Jahres vorliegenden Studiendaten nicht abzuwarten, die aus den bisher vorliegenden Ergebnissen bereits erkennen lassen, dass der G-BA seine im Beschluss- entwurf getätigten Ausführungen zum Sicherheitsprofil von Alemtuzumab spätestens zu die- sem Zeitpunkt revidieren müsste.

Abwägungsdefizit und Fehleinschätzung

Die vom Unterausschuss Arzneimittel im vorliegenden Beschlussentwurf vorgeschlagene For- mulierung des Therapiehinweises,

„dass der Einsatz von Alemtuzumab einer wirtschaftlichen Verordnungsweise bei an RRMS erkrankten Patienten mit schweren Verläufen entspricht, d. h. insbesondere solchen

- *die trotz des Einsatzes der zur Behandlung der RRMS zugelassenen Wirkstoffe IFN, 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 = 5,5 und von mindestens 0,5 bei einem Ausgangswert über 5,5, oder*
- *deren Erkrankung klinisch rasch progredient ist und die für eine Eskalation mit Fingolimod nicht in Frage kommen.*

Sollte zwischen einer Therapie mit Alemtuzumab und Natalizumab abgewogen werden ist zu berücksichtigen, dass Alemtuzumab erheblich teurer ist.

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

ist nicht haltbar, da er auf einem Abwägungsdefizit und einer Fehleinschätzung beruht.

Definition der „schweren Verläufe“

Aus den tragenden Gründen zum vorliegenden Beschlussentwurf geht nicht hervor, wieso der G-BA die mit „insbesondere“ eingeleiteten Konkretisierungen der schweren Verläufe wählt. Warum gerade die Vorbehandlung mit einem anderen Wirkstoff einen schweren Verlauf be- dingten soll, wird nicht begründet und bleibt offen. Insgesamt ist die vorgelegte Definition als willkürlich gewählt einzuordnen.

Vergleich zu anderen Therapieoptionen

Die im Beschlussentwurf vorgeschlagene Einschränkung einer wirtschaftlichen Verordnungs- weise von Alemtuzumab auf schwere Verläufe ist nicht haltbar. Die angeführte Begründung, die insbesondere auf einen Vergleich zu anderen Wirkstoffen abstellt, ist fehlerhaft.

Im vorliegenden Beschlussentwurf wird richtig dargestellt, dass für Alemtuzumab direkte, aktiv kontrollierte Vergleichsstudien gegenüber Interferon beta-1a vorliegen. Dies ist darin begrün- det, dass Interferon beta-1a sowohl die anzuwendende Vergleichstherapie für die im Rahmen der Arzneimittelzulassung durchgeführten kontrollierten Studien, als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie nach § 6 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV)

darstellt. Wie unter Abschnitt 15 bereits dargelegt, hat der G-BA im Nutzenbewertungsverfahren zu Fingolimod (Ablauf Befristung) Glatirameracetat oder Beta-Interferone 1a oder 1b als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die gleiche Vergleichstherapie wurde auch für Teriflunomid und Dimethylfumarat bestimmt. Somit wären in einem Nutzenbewertungsverfahren für Alemtuzumab ebenfalls Beta-Interferone und Glatirameracetat als zweckmäßige Vergleichstherapie zu wählen. Da Glatirameracetat nur zur Verminderung der Schubfrequenz zugelassen ist und bereits drei direkt vergleichende Studien mit einem Beta-Interferon vorliegen, ist unter Berücksichtigung von Evidenzkriterien und § 6 Abs. 2a AM-NutzenV festzustellen, dass für Alemtuzumab als zweckmäßige Vergleichstherapie der Vergleich mit Interferon beta-1a zu wählen ist.

Für die Bewertung des therapeutischen Nutzens im Rahmen des Beschlusses von Therapiehinweisen sind in Kapitel 4 § 6 Abs. 2 der Verfahrensordnung Vorgaben zu finden. Danach ist für die Beurteilung des therapeutischen Nutzens das Ausmaß der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere Morbidität, Mortalität und Lebensqualität maßgeblich.

[Es] wurde bereits dargestellt, dass für Alemtuzumab zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Interferon beta-1a ein signifikant positiver Effekt auf Morbidität sowie Mortalität und somit ein Beleg für einen durchgängig erheblichen Zusatznutzen festzustellen ist. Dies ist bereits bei Fingolimod, Dimethylfumarat und Teriflunomid nicht der Fall, für die entsprechende Nutzenbewertungen vorliegen. Die signifikante Verringerung der Schubrate gegenüber Interferon beta-1a wird vom G-BA im Beschlussentwurf selbst festgestellt. Auch ein Vorteil von Alemtuzumab bezüglich der Verminderung der Progression der Behinderung wurde vom G-BA bestätigt, wobei die Bewertung des G-BA, dass dies bei therapienaiven Patienten nicht der Fall sei, wie oben unter Abschnitt 0 dargelegt, falsch ist.

Für Natalizumab und Azathioprin liegen bereits Therapiehinweise des G-BA vor. Gerade im Therapiehinweis für Natalizumab schränkt der G-BA durch eigenen Beschluss dessen Anwendung stark ein. Bereits mit dieser Feststellung wird klar, dass für Natalizumab aufgrund des vorgehenden Beschlusses des G-BA kein besserer therapeutischer Nutzen als für Alemtuzumab abgeleitet werden kann.

Bei der Auswahl der im Rahmen der Beurteilung des therapeutischen Nutzens zu Vergleichszwecken auszuwählenden Arzneimittel ist auch deren Anwendungsgebiet zu berücksichtigen. Dieses wird mit positiver Vorgreiflichkeit von der Zulassungsbehörde festgelegt. Wie bereits [...] dargelegt, ist das Anwendungsgebiet von Alemtuzumab im Vergleich zu Natalizumab und Fingolimod wesentlich breiter gefasst. Auch aus diesem Grund kann ein sinnvoller Vergleich nur zu Interferon beta-1a gezogen werden.

Will man dennoch trotz eigentlich fehlender Vergleichbarkeit ein Vergleich zu anderen Arzneimitteln ziehen, sind die Ergebnisse der Metaanalyse der Cochrane Collaboration zu berücksichtigen¹³. Diese belegen, dass entgegen der Einschätzung im Beschlussentwurf Alemtuzumab gegenüber einer Behandlung mit Fingolimod, Azathioprin, Glatirameracetat, Teriflunomid, Rebif sowie Dimethylfumarat bezüglich der Schubrate über 24 Monate signifikant überlegen ist. Auch bezüglich einer Behinderungsprogression ist Alemtuzumab gegenüber Natalizumab, Glatirameracetat, Dimethylfumarat, Fingolimod, Rebif sowie Teriflunomid signifikant überlegen. Somit sind auch aus diesem Gesichtspunkt keine Einschränkungen der Anwendung von Alemtuzumab aus Gründen des therapeutischen Nutzens geboten.

Auf jeden Fall ist zur Beurteilung des therapeutischen Nutzens zu berücksichtigen, dass für Alemtuzumab 12 mg zur krankheitsmodifizierenden Therapie aktiver Formen der RRMS ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen vorliegt, wie bereits [...] dargestellt.

Risikoeinschätzung

Wie bereits oben [...] dargelegt, schätzt die EMA das Nutzen-Risiko-Profil von Alemtuzumab im Vergleich zu Fingolimod und Natalizumab als eindeutig positiver ein. Diese Schlussfolgerung ergibt sich eindeutig durch die erneute Bestätigung der eingeschränkten Indikation von

Fingolimod und Natalizumab im Vergleich zur breiten Indikation von Alemtuzumab. Es ist bereits unzulässig, diese Sicherheitseinschätzung der Zulassungsbehörde seitens des G-BA zu modifizieren.

Darüber hinaus ist die Aussage des G-BA, dass der Einsatz von Alemtuzumab aufgrund der mit der Anwendung verbundenen Nebenwirkungen – und der Notwendigkeit einer langen Nachbeobachtungszeit – gegenüber den weiteren zur Behandlung der RRMS zugelassenen Arzneimitteln besonders kritisch abzuwägen sei, ebenfalls nicht haltbar. Bereits die pauschale Begründung mit der Notwendigkeit einer langen Nachbeobachtungszeit und der Erforderlichkeit vermehrter prophylaktischer Maßnahmen ist unsubstantiiert, da dadurch gerade mögliche Risiken minimiert werden sollen. Es werden vom G-BA in den tragenden Gründen keine Angaben dazu gemacht, warum das von der Zulassungsbehörde geprüfte Sicherheitsprofil von Alemtuzumab im Vergleich zu den vom G-BA erwähnten weiteren Arzneimitteln in der Gesamtabwägung schlechter ausfallen sollte. Dies ist wie [vorangehend] ausführlich dargestellt, nicht der Fall. Vielmehr wurden von der EMA besondere sicherheitsrelevante Einschränkungen gerade aufgrund des unzureichenden Sicherheitsprofils für Natalizumab und Fingolimod getroffen, was der G-BA außer Acht lässt. Auch das derzeit laufende Verfahren des Pharmacovigilance Risk Assessment Committee der EMA zur Risikosituation von Natalizumab wird vom G-BA nicht berücksichtigt³³.

Im Therapiehinweis des G-BA zu Natalizumab vom 16.10.2008 wird bereits explizit auf das Risiko einer PML hingewiesen⁴²:

„Natalizumab hat wegen des Risikos der Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML), einer opportunistischen Virusinfektion, welche gewöhnlich zum Tod oder zu einer schweren Behinderung führt, und anderen gravierenden unerwünschten Begleitwirkungen eine streng zu beachtende enge Zulassung erhalten.“

Auch neue Empfehlungen der EMA zum Risiko von PML und einem Hautkrebstyp bei Fingolimod sind seitens des G-BA nicht in die Abwägung eingeflossen³⁴.

Argumente, aus welchen Gründen das Sicherheitsprofil von Alemtuzumab mit breiterer Zulassung aufgrund der bekannten Nebenwirkungen ungünstiger sein soll als das von Natalizumab oder Fingolimod, werden seitens des G-BA nicht benannt. Dies ist auch folgerichtig, da sich aus den jetzt zur Verfügung stehenden Daten in Jahr 3 bis 5 aus den Verlängerungsstudien keine neue Sicherheitseinschätzung von Alemtuzumab ergibt^{4,6,7,19}.

Forderung der nachrangigen Anwendung

Es ist nicht nachvollziehbar und bereits un schlüssig, dass der G-BA für Azathioprin keinen therapie relevanten Nutzen bezüglich einer zweckmäßigen Vergleichstherapie feststellt, dieses Arzneimittel aber vor einer Therapie mit Alemtuzumab eingesetzt haben will. Des Weiteren kann nicht nachvollzogen werden, dass Natalizumab als erheblich preisgünstiger als Alemtuzumab dargestellt wird. Für Fingolimod stellte der G-BA nur für eine Subpopulation (Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose mit hoher Krankheitsaktivität, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie (mit Interferon- β) erhalten haben (Dauer der Vorbehandlung mit Interferon- β < 1 Jahr) einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen dar. Ansonsten wurde für Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose mit hoher Krankheitsaktivität, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen, normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Interferon- β) angesprochen haben (Dauer der Vorbehandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie = 1 Jahr) kein Zusatznutzen und für Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose nur ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt⁴⁹. Da die Datenlage für Alemtuzumab wie bereits oben dargestellt durchgehend einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen erwarten lässt, kann nicht nachvollzogen werden, dass Alemtuzumab nur für Patienten Anwendung finden soll, für die eine Eskalation mit Fingolimod nicht in Frage kommt. Der Entwurf einer solchen Feststellung steht bereits im Widerspruch zu der eigenen vorhergehenden Beurteilung des G-BA.

Kostenermittlung

Essentiell für die Empfehlung einer wirtschaftlichen Verordnungsweise ist eine korrekte Kostenermittlung. Diesbezüglich unterläuft dem G-BA bereits ein schwerer systematischer Fehler. Der G-BA geht bei der gewählten Kostendarstellung nur von einem Zweijahreszeitraum aus. Dies entspricht nur dem regelhaften Anwendungszeitraum. Um eine korrekte wirtschaftliche Betrachtung anzustellen, bedarf es aber der Betrachtung des Wirkzeitraumes. Darüber hinaus hat der G-BA die Herstellerrabatte und den Apothekenabschlag entsprechend zu berücksichtigen. Gemäß der ausführlichen Darstellung unter [...] ergibt sich, dass die Kostenermittlung des G-BA erheblich zu modifizieren ist. Bei korrekter Berechnung liegen die Jahrestherapiekosten für Alemtuzumab unter denen für Interferon beta-1a, Glatirameracetat, Fingolimod und Natalizumab.

Einsatz von Alemtuzumab bei weniger schweren Verläufen

Der Einsatz von Alemtuzumab bei weniger schweren Verläufen ergibt sich bereits aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet als Erstlinienmedikation und bedarf keiner speziellen Begründung. Die Notwendigkeit einer speziellen Begründung ist nicht erkennbar und nicht dargetan.

Erforderlichkeit eines Therapiehinweises und Verhältnismäßigkeit

Aufgrund der obigen Darlegungen ergibt sich, dass Alemtuzumab (Lemtrada®) als Erstlinientherapeutikum gemäß der arzneimittelrechtlichen Zulassung auch für die gesetzlich krankenversicherten Patienten einzusetzen ist. Bereits durch die unzulässige Modifizierung der zulassungsrechtlichen Sicherheitseinschätzung, insbesondere auch im Vergleich zu anderen Arzneimitteln, und aufgrund der falschen Kostenberechnung ergibt sich, dass ein das zugelassene Anwendungsgebiet für GKV-Patienten einschränkender Therapiehinweis nicht erforderlich ist. Berücksichtigt man aber auch die oben ausgeführten sachlichen Aspekte zu Wirksamkeit und dem Risikoprofil von Alemtuzumab, wäre ein zum Beschlusentwurf unveränderter Therapiehinweis unverhältnismäßig.

Vereinbarkeit mit höherrangigem Recht

Gleichbehandlungsgrundsatz

Der Gleichbehandlungsgrundsatz des Artikel 3 GG findet sich im verwaltungsrechtlichen und sozialrechtlichen Verfahren dahingehend, dass eine Behörde an ihre ständige Übung gebunden ist und eine von der ständigen Behördenpraxis abweichende Vorgehensweise eines expliziten Grundes bedarf. Bereits aus dieser Erwägung ergibt sich, dass die strengere Behandlung von Alemtuzumab im Vergleich zum Therapiehinweis des G-BA zu Natalizumab nicht zulässig ist, da Gründe dafür nicht dargetan sind.

Behandlungsanspruch der Versicherten

Bezüglich des Grundrechtes auf körperliche Unversehrtheit nach Artikel 2 Abs. 2 S. 1 GG hat das Bundesverfassungsgericht mehrfach festgestellt, dass eine Einschränkung von Leistungen der gesetzlichen Krankenversicherung nur aufgrund eines überragenden Gemeinwohlbelangs, nämlich dem Funktionieren und der Finanzierbarkeit der GKV, zulässig ist. Da aber bereits die Kostenberechnung des G-BA, wie unter [siehe 16. Einwand Genzyme] aufgezeigt, fehlerbehaftet ist, kann schon ein Kostenargument nicht greifen. In diesem Fall ist die erforderliche Abwägungsentscheidung zwingend zugunsten der notwendigen Patientenbehandlung zu treffen, zumal zur Kostenabwägung der erhebliche Zusatznutzen von Alemtuzumab hinzukommt. Darüber hinaus darf darauf hingewiesen werden, dass der behandelnde Arzt bereits aus Haftungsgründen zur bestmöglichen Therapie der Patienten verpflichtet ist und sich bei Beschluss eines zum Entwurf unveränderten Therapiehinweises einem erheblichen Regressrisikos aussetzen oder die private Finanzierung der Behandlung dem betreffenden Patienten vorschlagen müsste.

Bewertung:

Bei der Beurteilung der wirtschaftlichen Verordnungsweise von Alemtuzumab ist der G-BA nicht beschränkt darauf, einen Vergleich nur zu solchen Therapiealternativen anzustellen, die den Kriterien einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 6 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung entsprechen. Vielmehr ist es Aufgabe des G-BA im Zusammenhang mit Therapiehinweisen den Vertragsärztinnen und Vertragsärzten umfassende Informationen zum Anwendungsspektrum eines Arzneimittels zu geben und diese unter Berücksichtigung des Wirtschaftlichkeitsgebots ins Verhältnis zu allen im selben Anwendungsbereich in Frage kommenden, zugelassenen Therapiealternativen zu setzen. Somit war der G-BA nicht daran gehindert, in seine Bewertung der Wirtschaftlichkeit nach den Vorgaben des § 12 SGB V neben Interferon beta-1a auch weitere zugelassene Therapieoptionen als Vergleich heranzuziehen.

Die Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise für den Wirkstoff Alemtuzumab zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose widersprechen auch nicht verbindlichen Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels. Vielmehr hat der G-BA, anders als die Zulassungsbehörde, seine Schlussfolgerungen auf einen Vergleich verschiedener Therapieoptionen im für den Anwendungsbereich von Alemtuzumab maßgeblichen Therapiegebiet gestützt. Unterschiede in den Anwendungsbereichen der zum Vergleich herangezogenen anderweitigen Therapieoptionen wurden dabei berücksichtigt. Im Vergleich zu Interferon kam der G-BA dabei nach Sichtung der vollständig ermittelten Studienlage und unter Würdigung nicht nur der Ergebnisse zur Schubrate sondern auch der Behinderungsprogression in Abwägung zu den Nebenwirkungen ebenso wie im Vergleich zu weiteren Therapieoptionen bei nicht schweren Verläufen zu der Schlussfolgerung, dass unter Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebots für Teile der von der Zulassung umfassten Patientenpopulation in der Regel andere Präparate bevorzugt einzusetzen sind. Die Sachverhaltsermittlung erweist sich dabei auch als vollständig. Der Ein- und Ausschluss des für die Bewertung relevanten Erkenntnismaterials erfolgte unter Berücksichtigung der für die Konkretisierung des Wirtschaftlichkeitsgebots unter dem Gesichtspunkt des therapeutischen Nutzens verschiedener Therapieoptionen im Vergleich zueinander relevanten Fragestellungen. Unter diesem Blickwinkel liegt weder ein Abwägungsausfall noch ein für die Schlussfolgerung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise im Sinne des SGB V relevantes Abwägungsdefizit vor.

Mit seiner Schlussfolgerung insbesondere bei nicht schweren Verläufen der RRMS steht der G-BA im Übrigen auch im Einklang mit allgemeinen, evidenzbasierten (Leitlinien-) Empfehlungen. Eine hinreichende Wirksamkeit in dem zugelassenen Anwendungsgebiet wird dadurch nicht in Zweifel gezogen. Vielmehr weist der Therapiehinweis unter transparenter Darstellung der entsprechenden Daten und Abwägungen auf Unsicherheiten hin, die eine Vorzugswürdigkeit von Alemtuzumab im Sinne eines relevanten Zusatznutzens bei weniger schweren Verläufen der RRMS in Frage stellen und in der Gesamtabwägung im Vergleich zu den Therapieoptionen insgesamt einen vorrangigen Einsatz der Therapiealternativen Interferon, Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat oder Teriflunomid begründen. Im Vergleich zu den Therapieoptionen Natalizumab und Fingolimod vgl. Bewertung Einwand 11.

Vorschlag:

Siehe Vorschlag 11. Einwand Genzyme.

Krankheitsbezogenes Kompetenznetz MS (KKNMS) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

1. Einwand: Therapieentscheidung – Vorzug von Fingolimod und Natalizumab

Das Krankheitsorientierte Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) und die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) halten die [...] geplante Entscheidung des G-BA, die erstmalig

Fingolimod als Vorbedingung für Alemtuzumab definiert, für sehr problematisch und aus Sicht von Betroffenen und ärztlichen Behandlern als nicht akzeptabel. Wir können die in dem Therapiehinweis angeführten Begründungen nicht nachvollziehen, da hierfür keine wissenschaftlich gesicherte Datenlage vorliegt.

Alemtuzumab hat eine Bedeutung bei Patienten, die nicht ausreichend mit Basistherapeutika stabilisiert bzw. primär hochaktiv sind, und es stellt daher im Bereich der Eskalationstherapie neben Natalizumab und Fingolimod eine wichtige Option dar. Eine Vortherapie mit Fingolimod bzw. Natalizumab als Vorbedingung für Alemtuzumab würde die Therapiefreiheit und für einzelne Patienten wichtige Möglichkeit einer „individualisierten Therapie“ einschränken, insbesondere wenn bei Betroffenen mit hochaktiver Krankheit ein schnell wirksames Präparat erwünscht und medizinisch erforderlich ist.

Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen Übergang in die chronisch-progrediente Verlaufsform ist eine frühzeitige Eskalation entscheidend, da in der progredienten Phase der Erkrankung die Therapieeffizienz der meisten zugelassenen Präparate deutlich abnimmt.

Es existieren keine wissenschaftlichen Belege, die in der Phase der Eskalationstherapie einen Vorzug von Fingolimod oder Natalizumab vor dem Einsatz von Alemtuzumab rechtfertigen würden. Dies betrifft sowohl Aspekte der Wirksamkeit als auch die der Sicherheit. In der Fachinformation hat Alemtuzumab aufgrund der Einschätzungen der EMA formal sogar eine breitere Zulassung als Natalizumab und Fingolimod erhalten. Seit der Zulassung haben sich bei Alemtuzumab keine zusätzlichen Sicherheitsbedenken ergeben, wobei sich die Langzeiterfahrungen vor allem auf die 5-Jahresdaten der Zulassungsstudien CAMMS223 (Coles et al. *Alemtuzumab more effective than interferon beta-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. Neurology 2012; 78: 1069-78*), CARE-MS I (Havrdova et al. *Durable Efficacy of Alemtuzumab on Clinical Outcomes Over 5 Years in Treatment naïve patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis with most patients not receiving treatment for 4 Years: Care MS I extension study. Presentation 152, 31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) 2015 Barcelona, Spain*) und CARE-MS II (Fox et al. *Durable Efficacy of Alemtuzumab on Clinical Outcomes Over 5 Years in CARE-MS II With Most Patients Free From Treatment for 4 Years (poster). 31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) 2015*) beziehen. Die jüngsten Berichte zu Progressiver Multifokaler Leukencephalopathie (PML) betreffen inzwischen nicht nur die Therapie mit Natalizumab, sondern auch die mit Fingolimod und Fumaraten. Aufgrund der für den behandelnden Arzt zunehmend komplexer gewordenen Auswahl des individuell geeigneten Präparats hat die KKNMS in Ergänzung zu den eigenen Leitlinien (<http://www.dgn.org/leitlinien/2333-II-31-2012-diagnose-und-therapie-der-multiplen-sklerose>) aktuelle Handlungsempfehlungen zur Therapieumstellung (Kolber et al. *[Current aspects of therapy conversion for multiple sclerosis]. Nervenarzt 2015; 86: 1236-47*) und zur Therapieüberwachung (Klotz et al. *Aktuelles Nervenarzt: Monitoring von Blutparametern unter verlaufsmodifizierender MS-Therapie – substanzspezifische Relevanz und aktuelle Handlungsempfehlungen. Nervenarzt 2016, im Druck.*) herausgebracht. Diese Empfehlungen sollen dabei helfen, eine „individualisierte Medizin“ bei Risikogruppen zu ermöglichen.

Hinsichtlich des Monitorings bei Alemtuzumab-Therapie werden vom Stellungnehmer in der mündlichen Anhörung zunächst auch 3-monatlich Laborkontrollen über 48 Monate nach letzter Gabe hinaus empfohlen. Diese werden auch in der derzeit laufenden TOPAS-Studie durchgeführt.

Im Rahmen der mündlichen Anhörung wird ergänzt, dass Alemtuzumab zumindest gleichrangig mit Fingolimod und Natalizumab behandelt werden sollte und dass es viele Fälle gibt, in denen man früh ein potentes Arzneimittel wie Alemtuzumab geben muss.

Als Beispiel für Patienten hohe Aktivität werden in der mündlichen Anhörung solche mit 2 Schüben in 6 Monaten, 3 Schüben in 1 Jahr oder auch solche, die erst nach dem 2. oder 3. Schub neurologisch untersucht werden und bei denen aufgrund vieler kernspintomographisch erkennbarer Herde von einer hochaktiven Situation auszugehen ist.

Es wird ausgeführt, dass aktuell als Eskalationstherapie meistens Fingolimod und Natalizumab eingesetzt werden und dass Alemtuzumab, da es eine relativ neue Option darstellt, bei einem kleineren Anteil von Patienten eingesetzt wird.

Bewertung:

Dem Einwand wird insofern nachgekommen, dass vor dem Hintergrund der Bedeutung der patientenindividuellen Therapie unter Abwägung der Nebenwirkungsprofile von Alemtuzumab, Natalizumab und Fingolimod bei schweren Verläufen der G-BA zu dem Ergebnis kommt, dass der Einsatz von Alemtuzumab bei schweren Verläufen ebenso wirtschaftlich ist wie der von Fingolimod sowie Natalizumab und insofern eine verpflichtende Vorbehandlung mit diesen Wirkstoffen nicht erforderlich ist.

Gleichwohl hält der G-BA daran fest, dass Alemtuzumab aufgrund seines Risikoprofils bei nicht schweren Verläufen Alemtuzumab in der Regel nicht die Therapie der Wahl ist.

Diese Bewertung entspricht auch den Aussagen der zitierten Leitlinie der KKNMS, die die Bedeutung von Alemtuzumab „*bei Patienten, die nicht ausreichend mit Basistherapeutika stabilisiert bzw. primär hochaktiv sind*“ sieht sowie der Publikation Kolber (Anm.: mittlerweile voll publiziert [Kolber P et al. *Current aspects of therapy conversion for multiple sclerosis. Der Nervenarzt* 2015; 86: 1236-47]), in der Alemtuzumab bei (hoch) aktivem Verlauf empfohlen wird.

Einen Einsatz von Alemtuzumab bei nicht schweren Verläufen sieht auch der Stellungnehmer nicht.

Gemäß dem Therapiehinweis kann der Einsatz von Alemtuzumab in der ersten Linie bei Patienten mit klinisch rasch progredientem Verlauf wirtschaftlich sein. Inwiefern kernspintomographisch erkennbare Herde zur Prognose der Entwicklung des weiteren Krankheitsverlaufs herangezogen werden können, ist bislang nicht belegt. Die Leitlinie der EMA zur Zulassung von Mitteln zur Behandlung der MS (EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2) führt dazu aus „*So far, MRI measurements have not been demonstrated to be a reasonably validated surrogate endpoint for the clinical outcome [...]*“. Im Stellungnahmeverfahren sind keine Unterlagen vorgelegt worden, die diese Aussage widerlegen.

Vorschlag:

Siehe Vorschlag 11. Einwand Genzyme

2. Einwand: Therapiekosten über 5 Jahre

Da Alemtuzumab zu einer nachhaltigen und über Monate andauernden Elimination von T- und B-Zellanteilen des Immunsystems führt, sind im 1. bzw. 2. Jahr nur zwei Behandlungszyklen mit 5 bzw. 3 Infusionen erforderlich. Die 5-Jahres Verlaufsdaten aus Phase 2 (Coles et al. *Alemtuzumab more effective than interferon β -1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. Neurology* 2012; 78: 1069-78) bzw. Phase 3-Studien (Havrdova et al. *Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: key clinical trial results and considerations for use. Ther Adv Neurol Disord* 2015; 8: 31-45; Fox et al. *Durable Efficacy of Alemtuzumab on Clinical Outcomes Over 5 Years in CARE-MS II With Most Patients Free From Treatment for 4 Years. Poster 1102, 31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) 2015 Barcelona, Spain*) können eine nachhaltige Wirkung auf die MS-Aktivität belegen. Bei 68 % der Patienten in der CARE-MS I bzw. 60 % der Patienten in der CARE-MS II war kein weiterer Behandlungszyklus mit Alemtuzumab oder mit einer sonstigen Immuntherapie erforderlich. Das National Institute of Health and Care Excellence (NICE) erstellte eine positive Kosten-Nutzen-Bewertung für Alemtuzumab (<https://www.nice.org.uk/guidance/TA312/chapter/3-The-manufacturers-submission>). Somit relativieren sich die hohen Therapiekosten, die in den ersten zwei Jahren anfallen. Wird die

Kostenkalkulation auf 5 Jahre angelegt, sind für 2/3 der mit Alemtuzumab behandelten Patienten die durchschnittlichen Jahreskosten möglicherweise die günstigere Therapie. Hinzu kommt die Therapiefreiheit über mehrere Jahre aufgrund der anhaltenden Wirkung.

Bewertung:

Zur Publikation Coles⁴ siehe Bewertung 2. Einwand Genzyme, zu den Publikationen Havrdova⁶ und Fox⁸ siehe Bewertung 3. Einwand Genzyme.

Das britische NICE führt eine Kosten-Nutzen-Bewertung durch. Der G-BA fasst einen Beschluss zur Ergänzung eines Therapiehinweises in Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie, und nicht eine Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V. Zu der Netzwerkanalyse die der Bewertung des NICE zugrunde liegt siehe auch 5. Einwand Genzyme.

Zu der Darstellung der Therapiekosten siehe Bewertung 16. Einwand Genzyme.

Vorschlag:

Siehe Vorschlag 16. Einwand Genzyme

Zentrum für klinische Neurowissenschaften (ZKN), Uni Dresden

1. Einwand: Späte Information der Experten über das Stellungnahmeverfahren

[...] ich bitte diese nur kurze Einlassung zu entschuldigen, allerdings muss ich mich beschweren, dass wir als MS-Spezialisten und Autor des KKNMS Handbuchs Alemtuzumab erst letzte Woche von dem Stellungnahmeverfahren erfahren habe. [...] Ich möchte bitten, dass die Informationspraxis des GBA verändert wird, es sollten auch die Experten eingeschlossen werden, die das Medikament kennen, an den Studien beteiligt waren und auch den Need der Praxis kennen.

Bewertung:

Siehe 17. Einwand Genzyme.

Vorschlag:

Keine Änderung

2. Einwand: Wirksamkeit – Verbesserung Behinderung

Generell möchte ich den Autoren der Stellungnahme die Beachtung des Therapiehandbuches Alemtuzumab empfehlen. Viele Dinge finden sich in wesentlich präziserer Form dort.

Bei den Therapieeffekten fehlt die Aufführung der Verbesserung der Behinderung zusätzlich zur Verminderung der Progression.

Bewertung:

Zum Therapiehandbuch der KKNMS siehe 11. Einwand Genzyme.

Die Behinderung wurde im Entwurf des Therapiehinweises als der in den Hauptstudien für die Zulassung beschriebene primäre Endpunkt „Akkumulation von Behinderung (SAD über 6 Monate bestätigt)“ dargestellt im Abschnitt „Wirksamkeit“.

In der Studie Coles 2012² (CAMMS324) wurde der „Anhaltende Rückgang von Behinderung“ (Sustained Reduction of Disability (SRD); Rückgang um 1 EDSS-Punkt bei EDSS \geq 2 über mind. 6 Monate) als sekundärer Endpunkt untersucht und ein Vorteil von Alemtuzumab festgestellt. In der Studie Cohen¹ (CAMMS323) wurde die Analyse nicht durchgeführt. Dem EPAR ist zu entnehmen, dass der Unterschied in dieser Studie nicht festgestellt wurde. Die EMA hat

sich bei der Zulassungsentscheidung mit diesen Daten auseinandergesetzt und ist zu dem Ergebnis gekommen, dass „Rückgang von Behinderung“ nicht in das Anwendungsgebiet aufgenommen wird. Im Therapiehinweis hat der G-BA die klinischen Endpunkte aus Tabelle 3 der Fachinformation „Wichtige klinische und MRT-Endpunkte“ dargestellt. In dieser Tabelle sind die Ergebnisse zum SRD nicht abgebildet.

Die Leitlinie der EMA zur Zulassung von Mitteln zur Behandlung der MS (EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2) führt unter Ziffer 4.3 „*To improve apparently stable residual impairment*“ aus, dass Mittel, die eine Zulassung zur Verbesserung stabiler residueller Beeinträchtigungen, zur Remyelinisierung und zum Repair anstreben, die Beeinflussung der Kognition, der Motorik, der Mobilität, des Schmerzes oder anderer Symptome als Ziel haben sollten. Unter 6.3 der Guidance wird dieses noch einmal dargelegt.

Eine stabile Symptomatik war nicht Einschlusskriterium der Studie. Die EDSS, die Grundlage des SRD ist, misst zudem [jedoch] die Behinderung und nicht ein isoliertes Symptom.

Daher kann nach Ansicht des G-BA der Rückgang einer Behinderung im Sinne von *Repair* aus der Studie nicht valide abgeleitet werden. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass bisher kein Wirkstoff zugelassen ist, für den ein solcher Effekt nachgewiesen werden konnte.

Wie dem EPAR zu entnehmen ist, wurde eine Zulassung von Alemtuzumab diesbezüglich bei der EMA diskutiert, jedoch nicht erteilt (EPAR Seite 77).

Der G-BA sieht vor diesem Hintergrund nicht die Notwendigkeit die Ergebnisse zu diesem Endpunkt im Therapiehinweis darzustellen.

Vorschlag:

Siehe Vorschlag 11. Einwand Genzyme

3. Einwand: Therapiedauer > 2 Jahre

Darüber hinaus ist die Beschränkung auf zwei Jahre aus gesundheitsökonomischen als auch aus klinischen Gründen nicht verständlich. Die Extensionsstudien liegen noch nicht in publizierter Form, aber als publizierte Abstracts vor und zeigen eindeutig, dass bei der großen Mehrheit der Patienten keine weiteren Infusionen innert 5 Jahren nötig sind. Da ist die vorliegende Stellungnahme sehr unpräzise und nicht korrekt. Darauf basiert auch eine falsche Kostenabschätzung. Wir haben gerade mit der AOK Plus einen IV Vertrag für Alemtuzumab abgeschlossen, gerade auch unter Berücksichtigung der Vorteile in der Anwendung. [...]

Die Unklarheit zur weiteren Behandlung (Seite 4) ist falsch. Zulassungsstudien haben gezeigt, dass Patienten von weiteren Infusionen profitieren. Hier haben die Zulassungsstudien sowie die breite Erfahrung in UK gezeigt, dass dies erfolgen kann ohne zunehmende Sicherheitsprobleme. [...]

Die Kalkulation in Tabelle 1 ist aufgrund der Beschränkung auf 2 Jahre nicht korrekt. [...] Des Weiteren ist die Kostenkalkulation falsch, da man nur die zwei Jahre berücksichtigt. Es sollte auch Eingang finden, dass es sich bei Alemtuzumab um eine Induktions-artige Therapie und nicht eine kontinuierliche Therapie wie Fingolimod oder Alemtuzumab handelt. Die deutlich unterschiedliche Therapiestrategie wird im Alltag deutlich benötigt.

Im Rahmen der mündlichen Anhörung wird ergänzt, dass eine Behandlung nach der 2. Behandlung nur bei Bedarf erfolgt, wobei je nach Krankheitsaktivität auch ein Wechsel auf eine andere Therapie notwendig sein kann.

Es wird ausgeführt, dass bei Betrachtung eines Zeitraums von 5 Jahren etwa zwei Drittel der Patienten nach 2 Zyklen therapiefrei bleiben und dass in den Studien ein dritter Zyklus schon bei kernspintomographisch festgestellter Aktivität gegeben wird. Es wird darauf hingewiesen, dass es bislang keinen Parameter gibt den man zur Abschätzung des Ansprechens heranziehen kann.

Bewertung:

Zur Therapie mit Alemtuzumab über 2 Jahre hinaus siehe Bewertung 2. Einwand Genzyme, zum Wechsel auf eine weitere krankheitsmodifizierende Therapie siehe Bewertung 9. Einwand Genzyme. Sollten Änderungen der Angaben in der Fachinformation erfolgen wäre der Therapiehinweis ggf. anzupassen.

Vorschlag:

Keine Änderung

4. Einwand: Zu berücksichtigende Aspekte bei Abwägungsentscheidung

Im Gegensatz zu allen anderen Medikamenten wurde Alemtuzumab in der Phase 2 und der Phase 3 Studie mit Rebif 44 verglichen. Das ist das beste Vergleichsniveau für neue Medikamente, da keine Placebo-Studie erfolgte. Dies wird zu negativ und nicht korrekt dargestellt (Seite 3). [...]

Bei der Abwägung zwischen den Therapien Alemtuzumab, Fingolimod und Natalizumab muss der Schwangerschaftswunsch sowie die JCV Status mit PML Risiko berücksichtigt werden. Auch dieses findet sich nicht auf Seite 4.

Im Rahmen der mündlichen Anhörung wird ergänzend erläutert, dass aufgrund der Anwendung von Alemtuzumab als Induktionstherapie dieses Vorteile gegenüber kontinuierlich anzuwendenden Arzneimitteln wie Natalizumab und Fingolimod für Frauen mit Kinderwunsch habe und von 10 Schwangerschaften von im ZKN behandelten Frauen nach Alemtuzumab-Therapie berichtet. Auch wird erwähnt dass es anders als bei Natalizumab und Fingolimod unter Alemtuzumab bei Absetzen nicht zu einem Rebound kommt.

Es wird ebenfalls ergänzt, dass zur Reduktion des PML-Risikos bei Natalizumab häufig MRI durchgeführt werden und hiermit zu berücksichtigende Kosten verbunden sind. Auch wird auf die Kosten die bei einer PML-Intensivbehandlung anfallen hingewiesen.

Ergänzt wird zudem, dass Alemtuzumab in einem akuten Schub schneller wirksam ist als Natalizumab und Fingolimod und auch beim Auftreten eines Rebounds nach Absetzen eines anderen Arzneimittels eingesetzt werden kann.

Es wird ebenso auf die – durch die intravenöse Gabe bedingte – hohe Adhärenz bei Anwendung von Alemtuzumab hingewiesen.

Bewertung:

Dem Stellungnehmer ist zuzustimmen, dass direkte Vergleichsstudien die sicherste Grundlage für einen Vergleich bieten. Zu den methodischen Limitationen und dem Verzerrungspotentials in den Studien siehe Bewertung 4. Einwand Genzyme.

Zu der Abwägung zwischen den Therapien Alemtuzumab, Fingolimod und Natalizumab siehe Bewertung 11. Einwand Genzyme.

Hinsichtlich der Behandlung von Frauen mit Schwangerschaftswunsch finden sich folgende Feststellungen in den Fachinformationen zu Alemtuzumab (Stand Juni 2016), Fingolimod²⁸ und Natalizumab²⁷:

Alemtuzumab:

„Schwangerschaft

Bisher liegen begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von LEMTRADA bei Schwangeren vor. LEMTRADA sollte während der Schwangerschaft nur verabreicht werden, wenn der potentielle Nutzen die potentiellen Risiken für den Fötus überwiegt.

Menschliches IgG passiert bekanntermaßen die Plazentaschranke; Alemtuzumab kann ebenfalls die Plazentaschranke überschreiten und dadurch ein potentiell Risiko für den Fötus darstellen. In Toxizitätsstudien an Tieren wurde Reproduktionstoxizität nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob die Verabreichung von Alemtuzumab bei schwangeren Frauen zur Fruchtschädigung oder zur Einschränkung der Fruchtbarkeit führen kann.

Eine Schilddrüsenerkrankung (siehe Abschnitt 4.4 Schilddrüsenerkrankungen) stellt ein spezielles Risiko für schwangere Frauen dar. Ohne eine Behandlung der Hypothyreose während der Schwangerschaft besteht ein erhöhtes Risiko eines Spontanaborts und fötaler Auswirkungen, wie etwa geistige Retardierung und Zwergwuchs. Bei Müttern mit Basedow-Krankheit können mütterliche Thyreotropin-Rezeptor-Antikörper auf einen in der Entwicklung befindlichen Fötus übertragen werden und eine vorübergehende neonatale Basedow-Krankheit zu Folge haben.“

Fingolimod:

„Schwangerschaft

Vor dem Therapiebeginn muss bei Frauen im gebärfähigen Alter ein negatives Ergebnis eines Schwangerschaftstests vorliegen. Frauen sollten während der Behandlung nicht schwanger werden und die Anwendung einer aktiven Verhütungsmethode wird empfohlen. Tritt unter der Therapie mit Gilenya eine Schwangerschaft auf, wird ein Absetzen von Gilenya empfohlen.

Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt, darunter Fehlgeburten und Organdefekte, insbesondere persistierender Truncus arteriosus und ventrikulärer Septumdefekt (siehe Abschnitt 5.3). Darüber hinaus ist bekannt, dass der durch Fingolimod modulierte Rezeptor (Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor) während der Embryogenese an der Gefäßbildung beteiligt ist. Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Fingolimod bei Schwangeren vor.

Die Auswirkung von Fingolimod auf Wehentätigkeit und Geburtsvorgang wurde nicht untersucht.“

Natalizumab

„Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Daten aus klinischen Studien, ein prospektives Schwangerschaftsregister, Fälle aus der Anwendungspraxis und die vorhandene Literatur weisen nicht auf einen Effekt einer TYSABRI-Exposition auf den Ausgang einer Schwangerschaft hin.

Das abgeschlossene prospektive TYSABRI Schwangerschaftsregister umfasste 355 Schwangerschaften mit verwertbarem Ausgang. Es gab 316 Lebendgeburten, von denen bei 29 Geburtsfehler gemeldet wurden. Sechzehn von diesen 29 wurden als schwere Fehlbildungen eingestuft. Die Fehlbildungsrate entspricht den Raten anderer Schwangerschaftsregister mit Beteiligung von MS-Patienten. Es gibt keine Anzeichen für ein spezifisches Muster von Geburtsfehlern unter TYSABRI.

In der Literatur wird über Fallberichte von vorübergehender, leichter bis mittelgradiger Thrombozytopenie und Anämie bei Kleinkindern berichtet, deren Mutter im dritten Schwangerschaftstrimester TYSABRI ausgesetzt waren. Daher wird empfohlen, dass Neugeborene, deren Mutter während des dritten Schwangerschaftstrimesters TYSABRI ausgesetzt waren, auf potentielle hämatologische Anomalien hin überwacht werden.

Wenn eine Frau unter der Anwendung von TYSABRI schwanger wird, sollte die Beendigung der Therapie mit TYSABRI in Erwägung gezogen werden. Eine Nutzen-Risiko-Abwägung bezüglich der Anwendung von TYSABRI während der Schwangerschaft sollte den klinischen Zustand der Patientin und das mögliche Wiederkehren der Krankheitsaktivität nach Absetzen von TYSABRI miteinbeziehen.“

Aus den Fachinformationen ergibt sich, dass weder Fingolimod, Natalizumab noch Alemtuzumab in der Schwangerschaft empfohlen wird. Ein Vorteil des einen gegenüber einem anderen Arzneimittel kann in Hinblick auf die Behandlung von Frauen mit Schwangerschaftswunsch anhand der aktuellen Fachinformationen nicht abgeleitet werden.

Vorschlag:

Keine Änderung

5. Einwand: Keine Unsicherheit der Ergebnisse zur Behinderungsprogression

Ich halte die Argumentation hinsichtlich der EDSS Werte auf Seite 9 nicht korrekt. Hier muss ich auf die Beurteilung der EMA verweisen.

Bewertung:

Siehe Bewertung 4. Einwand Genzyme.

Vorschlag:

Keine Änderung

6. Einwand: Nebenwirkungen

Bezüglich der Nebenwirkungen empfehle ich [*Anm: Prof. Ziemssen*] die korrektere Darstellung im KKNMS Handbuch.

Im Rahmen der mündlichen Anhörung wird zudem ausgeführt, dass es unter Alemtuzumab-Gabe aufgrund dessen Wirkmechanismus ein höheres Infektionsrisiko vorliegt, das aber bei Repopulation des Immunsystems wieder abnimmt. Auch wird darauf hingewiesen, dass die Patienten, die für eine Therapie mit Alemtuzumab in Frage kommen schwer erkrankt sind und daher wahrscheinlich mehr Nebenwirkungen in Kauf nehmen.

Ergänzend wird auf die Kosten der bei Alemtuzumab-Gabe notwendigen Prämedikation hingewiesen. Es wird berichtet, dass die Prämedikation gut funktioniere.

Es wird ebenso auf die Autoimmunerkrankungen die unter Therapie mit Alemtuzumab auftreten – Schilddrüsenerkrankungen, ITP und Nephropathien – eingegangen und dass diese bei Einhaltung der Vorgaben zum Monitoring und bei früher Diagnose gut und kostenneutral behandelbar bzw. beherrschbar seien.

Von den Schilddrüsenerkrankungen wird nur ein Teil als klinisch relevant beschrieben.

Bewertung:

Es ist der Stellungnahme nicht zu entnehmen, welche Nebenwirkungen nicht korrekt dargestellt sind. Die Darlegung im Therapiehinweis fußt im Wesentlichen auf der Fachinformation.

Aus den weiteren Ausführungen ergibt sich ebenfalls kein Änderungsbedarf.

Vorschlag:

Keine Änderung

7. Sicherheit

Im Rahmen der mündlichen Anhörung wird ergänzend drauf hingewiesen, dass die Einhaltung der Anforderungen der Fachinformation zum Monitoring durch die behandelnden Ärzte von Bedeutung ist und dies auch dem Patienten gegenüber kommuniziert ist. Da die Hälfte der mit Alemtuzumab behandelten Patienten in Postzulassungsstudien erfasst wird gibt es gute

Daten für die Einhaltung der Vorgaben zum Monitoring. Es wird die Einschätzung vertreten, dass die Vorgaben eingehalten werden.

Bewertung:

Vor dem Hintergrund der schweren, potentiell auch tödlich verlaufenden Nebenwirkungen insbesondere autoimmuner Art, die teilweise auch mit deutlicher zeitlicher Verzögerung nach der Gabe von Alemtuzumab auftreten, ist die Einhaltung der Vorgaben der Fachinformation zur Sicherstellung einer möglichst sicheren Therapie mit Alemtuzumab erforderlich. Im Abschnitt „Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen“ werden diese Vorgaben daher ausführlich dargestellt.

Vorschlag:

Keine Änderung

8. Einwand: Beginn der Therapie mit Alemtuzumab

Im Rahmen der mündlichen Anhörung wird ergänzend vorgetragen, dass vor allem Patienten mit Alemtuzumab behandelt werden sollten, deren Erkrankung noch nicht weit fortgeschritten ist. In der Post-Authorisation-Studie „TREAT“ sind 10 % der eingeschlossenen Patienten therapienaiv und etwa die Hälfte mit Basistherapeutika bzw. Fingolimod und Natalizumab vorbehandelt worden.

Bei aktiver Erkrankung erst nach 2 Jahren Alemtuzumab einzusetzen wird als zu spät eingeschätzt.

Bewertung:

Gemäß dem Therapiehinweis ist der Einsatz von Alemtuzumab u. a. wirtschaftlich bei Patienten deren Erkrankung klinisch rasch progredient ist. Bei diesen Patienten ist vor Gabe von Alemtuzumab ein Therapieversuch mit einer weiteren Therapieoption nicht notwendig.

Eine Publikation zu der genannten „TREAT“-Studie wurde vom Stellungnehmer nicht vorgelegt.

Vorschlag:

Keine Änderung

Novartis Pharma GmbH

1. Einwand: Gleichwertigkeit der Wirkstoffe Alemtuzumab und Natalizumab:

In Absatz 3 konstatiert der G-BA, dass der Einsatz von Alemtuzumab bei an RRMS erkrankten Patienten mit schweren Verläufen einer wirtschaftlichen Verordnungsweise entspricht und führt Fälle auf, bei denen dieses insbesondere der Fall ist.

In Absatz 4 weist er darauf hin, dass bei einer Therapieabwägung zwischen Alemtuzumab und Natalizumab zu berücksichtigen sei, dass Alemtuzumab erheblich teurer ist.

Implizit stellt der G-BA mit dieser Formulierung die Wirtschaftlichkeit der Behandlung von Patienten in Absatz 3 wieder in Frage.

Durch diesen inhärenten Widerspruch wird bei der Bestimmung der Behandlungsoptionen für den Patienten anstelle des Therapieaspektes der Kostenaspekt in den Vordergrund gestellt und impliziert einen Vorrang wirtschaftlicher Interessen vor dem Interesse der Patiententherapie.

Die Abwägung zwischen den Alternativen Alemtuzumab oder Natalizumab sollte jedoch in erster Linie durch den therapeutischen Nutzen und erst bei therapeutischer Gleichwertigkeit -

gemäß dem Wirtschaftlichkeitsgebot in § 12, SGB V – durch den Kostenaspekt getroffen werden (*BSG-Urteil vom 31. Mai 2006, B 6 KA 13/05 R*).

Die Novartis Pharma GmbH schlägt deshalb vor, Absatz 4 zu konkretisieren und wie folgt zu ergänzen:

...“Sollte zwischen einer [*in ihrem Nutzen für den Patienten gleichwertigen*] Therapie mit Alemtuzumab und Natalizumab abgewogen werden ist zu berücksichtigen, dass Alemtuzumab erheblich teurer ist.“...

Bewertung:

Der Einwand erübrigt sich, da die entsprechende Textpassage gestrichen wird (siehe Bewertung 11. Einwand Genzyme).

Vorschlag:

Siehe Vorschlag 11. Einwand Genzyme

TEVA GmbH

1. Einwand: Kostendarstellung:

Der G-BA hat in dem Beschluss zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL zum Therapiehinweis zu Alemtuzumab unter dem Punkt Kosten in Tabelle 1: Kosten der zur Behandlung der RRMS zugelassenen Arzneimittel die Wirkstoffe, Arzneimittel, Dosierung sowie ihre Jahrestherapiekosten aufgeführt.

In der aufgeführten Tabelle1 fehlt als zugelassenes Arzneimittel in der Indikation von RRMS Glatirameracetat (Copaxone®) in der Dosierung 40mg/ml als dreimal wöchentliche subkutane Injektionslösung (*Fachinformation Copaxone 40mg/ml in der Fertigspritze. Stand Januar 2015*). Mit der Zulassung/Einführung von Copaxone® 40mg/ml im April 2015 erweitert die neue Dosierung das Therapiespektrum für Patienten mit schubförmig remittierender multipler Sklerose. Anbei finden Sie die aktuellen Daten zu Copaxone® mit Stand der Lauertaxe zum 01.02.2016. Kostenberechnung auf Basis der größten verfügbaren Packung bzw. Festbetrag; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden nicht berücksichtigt.

Wirkstoff	Arzneimittel	Dosierung	1-Jahres-therapiekosten	2-Jahres-therapiekosten
Glatirameracetat	Copaxone®	3 x 40mg/ Woche	15 825€	31 651 €

Bewertung:

Der Einwand ist zutreffend (siehe Bewertung 16. Einwand Genzyme).

Vorschlag:

Siehe Vorschlag 16. Einwand Genzyme.

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 Abs. 9 S. 1 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

**hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IV: Therapiehinweis zu Alemtuzumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. April 2016
von 14.21 Uhr bis 15.48 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Genzyme GmbH:**

Herr Dr. Jahn
Herr Schinzel

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Gartner-Freyer
Herr Dr. Sauer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Teva GmbH:**

Herr Joksch
Frau Glatte

Angemeldeter Teilnehmer für das **Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS)** und die **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN):**

Herr Prof. Dr. Tumani

Angemeldete Teilnehmer für das **Zentrum für klinische Neurowissenschaften (ZKN) Neurologische Klinik und Poliklinik Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden:**

Herr Prof. Dr. Ziemssen
Herr Prof. Dr. Mäurer

Beginn der Anhörung: 14.21 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, zum Teil ein erneutes, zum Teil ein erstmaliges Willkommen heute Nachmittag im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Zur Abwechslung gibt es keine frühe Nutzenbewertung, sondern ein Stellungnahmeverfahren zum Therapiehinweis Alemtuzumab. In diesem Stellungnahmeverfahren sind eine Reihe schriftlicher Stellungnahmen eingegangen: von Genzyme, vom Krankheitsbezogenen Kompetenznetz MS und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, von der Uni Dresden von Herrn Professor Dr. Ziemssen, von Novartis Pharma GmbH und von Teva GmbH.

Ich muss zunächst, wie bei allen anderen Anhörungen, für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Ich begrüße von Genzyme Herrn Privatdozent Dr. Jahn und Herrn Schinzel, von Novartis Frau Dr. Gartner-Freyer und Herrn Dr. Sauer, von Teva Herrn Joksch und Frau Glatte, für das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose Herrn Professor Dr. Tumani sowie für das Zentrum für klinische Neurowissenschaften, Neurologische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Herrn Professor Dr. Ziemssen und Herrn Professor Dr. Mäurer. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Es sind eine ganze Reihe von Stellungnahmen eingegangen; ich hatte es gesagt. Ich will zwei, drei Punkte ansprechen. Sanofi hat vorgetragen, dass in den Therapiehinweisen nicht alle relevanten Studien berücksichtigt worden sind, aus denen sich die Überlegenheit von Alemtuzumab gegenüber IFN hinsichtlich der Bindungsprogression und der Schubraten insbesondere nach drei und fünf Jahren ergibt. Dann wird daraus ein Zusatznutzen abgeleitet, der aus Sicht von Sanofi nach den Kriterien des § 35a SGB V relevant ist. Es wird vorgetragen, dass in den Zulassungsstudien das Fehlen einer Verblindung keinen Mangel der Studien darstelle, weil aus Sicht der EMA eine solche verblindete Studiendurchführung nicht möglich gewesen sei. Zur Sicherheit wird vorgetragen, dass die EMA das Nutzen-Risiko-Profil von Alemtuzumab besser einschätze als das der hier in Rede stehenden Vergleichsprodukte, weil unter anderem unerwünschte Ereignisse früher erkannt und behandelt werden könnten und handhabbarer seien, hier auch Langzeitdaten zur Sicherheit vorlägen. Man sieht in der Kostendarstellung noch Anpassungsnotwendigkeiten. Das KKNMS sieht Fingolimod- und Vergleichsproduktbehandlungen als Vorbedingungen für die Therapie mit Alemtuzumab als problematisch an, weil hierin eine Einschränkung der individualisierten Therapie gesehen wird. Alemtuzumab hat breitere Erstlinienzulassung gegenüber Fingolimod und Natalizumab. Dann wird ein höheres PML-Risiko unter Natalizumab, Fingolimod und Fumaraten gesehen. Professor Ziemssen findet, bei Abwägung zwischen Alemtuzumab, Fingolimod und Natalizumab müssten der Schwangerschaftswunsch sowie der JCV-Status berücksichtigt werden.

Wir sollten uns heute wie schon in der vorangegangenen Anhörung in anderem Zusammenhang aus unserer Sicht schwerpunktmäßig mit der Fragestellung beschäftigen, wie der klinische Stellenwert von Alemtuzumab anzusehen ist. Wird dieser Wirkstoff in der Versorgung in der ersten Linie bei MS eingesetzt? Welche Evidenz liegt hier für die Langzeitwirkung über zwei Jahre hinaus vor? Dann ist die spannende Frage, wie die Kliniker die Nebenwirkungen von Fingolimod und Natalizumab im Verhältnis zu den Nebenwirkungen von Alemtuzumab einschätzen. Die Frage, die sich daraus ableitet, ist, ob eine nachrangige Verwendung von Alemtuzumab in der MS-Versorgung als vertretbar erscheint. Das sind die Fragestellungen, mit denen wir uns in der nächsten Dreiviertelstunde hier beschäftigen sollten.

Ich schlage vor, dass wir zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht zwei, drei Takte in Ausführung der Stellungnahme zu sagen. Dann würden wir im Folgenden in einem Frage-Antwort-Spiel versuchen, uns den eben angesprochenen Problempunkten zu nähern. Herr Jahn, fangen Sie an, bitte schön.

Herr Dr. Jahn (Genzyme): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich danke für die Möglichkeit einer kurzen Einführung. Ich vertrete

Genzyme als medizinischer Leiter. Mein Kollege Herr Stefan Schinzel wird zu Studienergebnissen, Biostatistik beitragen, wenn nachgefragt.

Als Immunologe und Dermatologe und einer der Erstbeschreiber der Herstellung humaner monoklonaler Antikörper 1988 nicht weit von hier, in der Charité, bitte ich, mir eine gewisse emotionale Verbundenheit mit Thema und Art der Therapie nachzusehen. Der vorliegende Entwurf für einen Therapiehinweis des G-BA für die Anwendung des monoklonalen Antikörpers Alemtuzumab, Handelsname Lemtrada, bei Patienten mit multipler Sklerose steht zur mündlichen Anhörung. Die MS – das haben Sie in der vorigen Sitzung sicherlich schon gehört – als Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems hat unterschiedliche, sehr stark voneinander differierende klinische Verläufe. Dies resultiert in einer äußerst unterschiedlichen Prognose im Sinne zunehmender körperlicher und geistiger Behinderung. Nach zehn Jahren sind 50 Prozent der MS-Patienten arbeitslos. Die Lebenserwartung dieses Patientenkreises ist durchschnittlich sieben bis acht Jahre geringer.

In diesem Zusammenhang ist es, so meinen wir, eine gute Entwicklung, dass heute deutlich mehr Therapeutika zur Auswahl für den Neurologen und seine Patienten zur Verfügung stehen als noch vor zehn Jahren. Daher ist eine Therapieauswahl nach klinischem Verlauf und Aktivität im MRT von großer Bedeutung. Der Krankheitsgewinn mit hoher immunologischer Aktivität liegt im jungen Erwachsenenalter, betroffen sind mehr Frauen im gebärfähigen Alter als Männer, mit allen Konsequenzen für das bevorstehende Berufsleben und die Familienplanung. Frühes intensives Therapieren ist daher ärztliche Aufgabe und wissenschaftliche Konsequenz.

Alemtuzumab ist durch die EMA seit September 2013 zugelassen und seit 1. Oktober 2013 in Deutschland verfügbar zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender multipler Sklerose, abgekürzt RRMS, mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung. Der monoklonale Antikörper Alemtuzumab verkörpert ein neues Therapieprinzip, indem eine Induktionstherapie mit fünf und ein Jahr darauf drei Infusionen, gefolgt von einem Monitoring der behandelten Patienten über 48 Monate erfolgt. Wir sprechen also nach Fachinformation von fünf Jahren Therapie, in deren Verlauf nach heutigem Stand der Erkenntnisse etwa zwei Drittel der behandelten Patienten keine weitere MS-Therapie nach Alemtuzumab mehr benötigen. Dem liegt offenbar eine immunologische Reprogrammierung zugrunde. Diese hat neben der Wirksamkeit in Bezug auf die MS das Auftreten anderer Autoimmunphänomene und Krankheiten als Nebenwirkungen zur Folge. Es wurden in Deutschland seit Einführung des Präparats für die Therapie der multiplen Sklerose mehr als 1.500 Patienten behandelt. Dank des konsequent umgesetzten Risk-Management-Plans wurden Nebenwirkungen bisher stets klinisch erkannt und waren zumeist beherrschbar.

Der vorliegende Entwurf eines Therapiehinweises seitens des G-BA zur Anwendung von Alemtuzumab bei MS-Patienten widmet sich dankenswerterweise der Frage nach der Auswahl des Patienten, welcher am meisten von diesem Therapieprinzip profitieren könnte. Die darin gezogenen Schlussfolgerungen zum Nutzen-Risiko-Verhältnis von Alemtuzumab sind aus Sicht des Unternehmens Genzyme jedoch nicht in jedem Falle akzeptabel, widersprechen sie doch der von der europäischen Zulassungsbehörde EMA getroffenen Einschätzung zu Wirksamkeit und Sicherheit.

In der ausführlichen Stellungnahme des Unternehmens wird weiterhin – das wurde bereits zitiert – auf die Studienlage usw. verwiesen. Ich erspare diesen Absatz.

Der hier zu besprechende Therapiehinweis weicht damit in puncto Patientenauswahl und Indikation erheblich vom Zulassungstext der EMA als auch von deren Sicherheitseinschätzung der anderen MS-Präparate und dem sich ergebenden Therapiealgorithmus ab. Es ist unverständlich, dass Alemtuzumab bei Patienten erst dann eingesetzt werden soll, wenn eine Vorbehandlung zum Beispiel mit Fingolimod und/oder Natalizumab erfolgt ist. Der vorgestellte Kostenvergleich mit bestehenden Therapien und insbesondere mit Natalizumab ist aus Sicht von Genzyme nicht korrekt. Verglichen werden sollten Kosten des gesamten Fünf-Jahres-Behandlungszeitraumes, also Induktionszeitraum und Wirkzeitraum mit dem vorgeschriebenen Patientenmonitoring.

Das wachsende therapeutische Arsenal für die Behandlung der multiplen Sklerose stellt die Neurologen vor die Aufgabe der richtigen Auswahl des Medikaments mit dem besten Nutzen-Risiko-Effekt für Patientinnen oder Patienten mit MS. Dem wird nach unserer Auffassung die EMA-Zulassung der Indikation für die Therapie mit Alemtuzumab gerecht, die von den behandelnden Zentren, basierend auf dem RMP, sorgfältig umgesetzt wird. Der vorliegende G-BA-Vorschlag zum Therapiehinweis zur wirtschaftlichen Verordnung von Alemtuzumab schränkt nach Ansicht des Unternehmens diese Therapiefreiheit jedoch ein. Das könnte eine Therapieentscheidung gemäß Krankheitsaktivität beeinflussen. Dies geschieht insbesondere durch Festlegung eines Therapiealgorithmus, bei dem das Präparat auf die Vorbehandlung mit anderen Medikamenten mit ungünstigerem Sicherheitsprofil folgen soll. Dies bitten wir zu überdenken. – Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Fragen? – Anmerkungen? – Praktiker! – Herr Ziemssen, fangen Sie an.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (ZKN): Ich will erklären, warum es für mich aus meiner Biografie wichtig ist, dass ich hier bin. Ich habe während meiner Zeit am Queen Square 1998 off label mit Alemtuzumab behandelt, habe dort das Therapieprinzip in Großbritannien kennengelernt. Ich habe federführend mit Herrn Tackenberg das KKNMS-Therapiehandbuch geschrieben. Im Rahmen der Postzulassungsstudie, der TREAT-Studie, sammeln wir in Dresden die Real-World-Daten. Last, but not least haben wir bei uns den ersten IV-Vertrag mit der AOK PLUS zur Anwendung des Alemtuzumab. Schlussendlich muss man sagen, dass die Label-Entscheidung der EMA – an dieser Entscheidung war ich als Gutachter beteiligt – zeigt, dass die EMA die Zulassungskriterien verändert. Wir haben von Natalizumab und Fingolimod mitbekommen, dass zum Teil sehr komplexe Algorithmen erfüllt werden müssen, bevor das Medikament zugelassen worden ist. Man hat aber gesehen, dass eine aktive Therapie schon zu einem frühen Zeitpunkt notwendig ist. Deshalb muss man das Label in der Zeit sehen, als das Alemtuzumab das Label bekommen hat. Man möchte ermöglichen, dass der Arzt in der Diskussion mit dem Patienten entscheiden kann, dem Patienten hochaktive Therapien zu geben. Deshalb ist es in praxi so, dass für Patienten, die entweder von Anfang an sehr schlechte prognostische Parameter haben, oder für Patienten, die trotz erfolgter Basistherapie nicht gut laufen, Alemtuzumab als eine Therapieoption gegeben werden soll. Das Problem in der klinischen Praxis ist, dass, wenn ein neues Medikament kommt, auch mit einem komplexeren Wirkmechanismus, die Gefahr besteht, dass vor allem solche Patienten damit behandelt werden, die sozusagen alle Therapien durch haben, fünf Linien, sechs Linien Medikamente.

Zu den Studiendaten: Es gibt in Großbritannien eine kleine Fallserie, wo Patienten mit einer sekundär chronisch progredienten MS untersucht worden sind. Wir haben im KKNMS-Therapiehandbuch deutlich gemacht, dass wir vor allem solche Patienten mit Alemtuzumab behandeln müssen, die noch nicht so fortgeschritten sind und die Erkrankung möglichst noch nicht so lange haben. Denn die Therapiestudien sind Studien, die nicht so sehr Patienten einschließen, die noch nicht so lange auf Therapie sind bzw. noch nicht so lange die Diagnose haben. Das ist das Dilemma, das wir sehen. Wir sehen in der Post-Authorisation-Zulassungsstudie, in der TREAT-Studie, dass etwa die Hälfte der Patienten von besagten Vortherapien kommt, also von Fingolimod oder Natalizumab, und dass die andere Hälfte der Patienten mit Basistherapeutika vortherapiert ist, bzw. wir haben dort im Moment einen therapienaiven Anteil von etwas über 10 Prozent. Das ist die Situation, wie es angewendet wird. Wenn man es im Vergleich zu den anderen Therapieoptionen im hochaktiven Bereich sieht, Fingolimod und Natalizumab, muss man immer noch sagen, dass der Anteil der Patienten, die damit behandelt werden, klein ist. Wir sehen, dass es bestimmte Zentren machen, was bei solchen Präparaten, die wir haben, wichtig ist. Wir sehen in der Sicherheitsdatenbank der TREAT-Studie, dass das Monitoring der Patienten – was ganz wichtig ist und was dem Patienten kommuniziert werden muss – funktioniert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ziemssen. Damit ist die Fragestellung, ob eine nachrangige Verwendung von Alemtuzumab im Verhältnis zu Fingolimod und Natalizumab in der MS-Versorgung vertretbar ist, aus Ihrer Sicht beantwortet worden, indem Sie

sagen, es ist sicherlich bei zwei Dritteln der Patienten regelhaft eine entsprechende Vortherapie erfolgt, aber man hat ein Drittel, das sofort hereinkommt. In ähnlicher Weise – bevor ich die anderen Wortmeldungen aufnehme – hatte sich das Krankheitsbezogene Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose geäußert. Auch Sie haben gesagt, die Vorbehandlung vor der Therapie mit Alemtuzumab wird als problematisch angesehen, weil individualisierte Therapien, die sich aus bestimmten Optionen ergeben können, damit erschwert werden. Herr Professor Tumani, vielleicht wollen Sie zwei, drei Sätze dazu sagen.

Herr Prof. Dr. Tumani (KKNMS, DGN): Vielen Dank für die Möglichkeit der Stellungnahme. Ich ver-trete hier die KKNMS und die DGN. Wie Sie wissen, stellt die KKNMS die Leitlinien und die Handbücher für die einzelnen Präparate der MS-Therapie. Diese werden im Rahmen eines Konsensusverfahrens erarbeitet, an dem sehr viele Ärzte beteiligt sind, sehr viele DGN-Mitglieder, sehr viele Ärzte der DMSG, Ärztebeirat. Diese Leitlinien bzw. die Handbücher werden aktuell erneuert, wenn sich neue therapeutische Aspekte ergeben. Wir haben uns über den neuen Vorschlag sehr gewundert, Alemtuzumab gegenüber Fingolimod und Natalizumab nachrangig zu verwenden, weil wir das aus den vor-liegenden Daten bisher nicht nachvollziehen konnten. Wir denken, dass Alemtuzumab eine wichtige zusätzliche Therapieoption der hochaktiven Verlaufsform der multiplen Sklerose darstellt und dass diese, wie Sie eben schon gesagt haben, in der individualisierten Therapie der MS, die zunehmend wichtiger wird, eine tatsächlich wichtige Rolle spielt. Wir denken, es gibt sehr viele Situationen von individuellen Fällen, wo es darauf ankommt, früh genug das potenteste Medikament zu geben. Eines davon ist sicherlich der Therapiebeginn mit Alemtuzumab. Wir denken, dass von der Wirksamkeit her, die uns aus den Zulassungsstudien und aus den Follow-up-Studien, aus den Fünf-Jahres-Daten, be-kannt ist, eine ähnliche Wirksamkeit wie bei den anderen Eskalationstherapien für Alemtuzumab vorliegt und dass die bisherigen Sicherheitsdaten nicht ungünstiger sind. Aus diesem Grund ist es für uns nicht nachvollziehbar, dass man dieses Medikament nachrangig behandelt.

Für uns ist wichtig, dass wir im Rahmen unserer ärztlichen Therapiefreiheit eine individualisierte Therapie verwirklichen. Denn die multiple Sklerose ist eine sehr heterogene Erkrankung. Man kann nicht immer nach Schema F vorgehen. Es gibt Situationen, wo man wertvolle Zeit verlieren würde, wenn man erst mit Fingolimod und dann mit Natalizumab behandelt. Irgendwann ist nicht mehr so viel Zeit, damit diese Therapie, die die Entzündungsphase der Erkrankung günstig beeinflussen kann, wirken kann, und uns rennt dann die Zeit davon. Aus diesem Grund halten wir es für wichtig, dass dieses Präparat zumindest gleichrangig behandelt wird. Die KKNMS-Mitglieder und der Ärztebeirat der DMSG haben sich tiefergehend mit der Handlungsempfehlung der Neurologen auseinandergesetzt. Sie haben quasi das Medikament, obwohl es formal eine viel breitere Zulassung hat, etwas schlechter eingerankt, als es erforderlich wäre. Da sind wir mit der Empfehlung sehr konservativ gewesen, weil wir die längerfristigen Daten zur Sicherheitslage abwarten wollten. Bisher sieht es so aus, dass man das so beibehalten kann, wie es in den Empfehlungen der KKNMS steht. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Bitte schön, Herr Mäurer.

Herr Prof. Dr. Mäurer (ZKN): Was uns an dem Therapiehinweis besonders erstaunt hat, ist der Vergleich mit Natalizumab und die Kosten, die angesprochen werden. Es geht um wirtschaftliche Verordnung, den der Therapiehinweis machen soll. Es ist schon verwunderlich, dass dort deutlich steht, dass wegen finanziellem Vorteil Natalizumab der Vorzug gegeben werden soll. Letztlich ist es so: Für Alemtuzumab sind Fünf-Jahres-Daten erhältlich; das ist eben schon angesprochen worden. Wir wissen, dass fast 70 Prozent der Patienten mit den zwei Zyklen, die gegeben werden, recht gut funktionieren und bis zu sieben Jahren – das ist auch deine Erfahrung – keine Therapie mehr benötigen. Von daher geht der Vergleich zwischen einer Induktionstherapie, die Alemtuzumab ist, und Natalizumab, das kontinuierlich gegeben werden muss, nach meiner Meinung nicht auf und darf auch nicht so stehen bleiben. Die 80.000 Euro, die für zwei Jahre berechnet werden, müsste man mindestens auf fünf Jahre hochrechnen und dann den Vergleich ziehen. Dann hat man nach meiner Rechnung 16.000 Euro jährliche Therapiekosten zumindest für die Patienten, bei denen es funktioniert.

Ich möchte zu TREAT zurück, die zeigt, dass wir in der Realität verantwortungsvoll damit umgehen. Ich denke, wir werden die Patienten herausfinden, die davon profitieren, die in erster Linie mit diesen zwei Therapiezyklen hinkommen. Es ist eh die Frage, ob wir, wenn wir merken, es funktioniert nicht, tatsächlich bei diesem Konzept bleiben. Wir machen keine Studie, wir sind in der realen Anwendung.

Von daher überrascht mich die eindeutige Stellungnahme in dem Therapiehinweis zugunsten von Natalizumab. Das ist verständlicherweise ein gutes Präparat. Aber Sie bekommen positive Patienten, solche, die ein hohes PML-Risiko haben, nicht mehr selbstverständlich drauf. Die brauchen hochwirksame Präparate. Ein Patient, der heutzutage positiv ist, wird etwas anderes einfordern. Er wird Alemtuzumab haben wollen, und wir werden es ihm wahrscheinlich auch geben müssen. Von daher ist die Nachrangigkeit in der Praxis aus meiner Sicht nicht zu halten.

Wenn Sie die Therapie- und Monitoringkosten dagegenhalten, um das PML-Risiko bei positiven Patienten auszuschließen – es ist zurzeit in der Absprache, dass wir Frequent MRI machen, das heißt alle drei Monate eine komplette Kernspintomografie, die ja mit 122 Euro zu Buche schlägt, dann letztlich die vorrangigen Monitorings, die man machen muss –, hält sich das aus meiner Sicht in dem hochwirksamen Therapiebereich ziemlich die Waage. Da finde ich diesen Therapiehinweis viel zu eindeutig, wo diese Eindeutigkeit gar nicht vorliegt. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mäurer. – Herr Schinzel, bitte.

Herr Schinzel (Genzyme): Ich möchte zur Unterstützung dessen, was die Herren Professoren gerade gesagt haben, auf eine Subgruppenanalyse hinsichtlich der Behinderungsprogression verweisen, die auf der Grundlage der drei großen Zulassungsstudien durchgeführt worden ist. Ein Punkt davon ist die Subgruppenanalyse nach Dauer der bisherigen Erkrankung. Da ist ein Split durchgeführt worden am Median bei 2,3 Jahren. Man sieht bei den Patienten, bei denen die Erkrankungsdauer weniger als 2,3 Jahre beträgt, eine Reduktion der Behinderungsprogression um 61 Prozent, bei den Patienten, bei denen sie mehr als 2,3 Jahre beträgt, um 28 Prozent. Das heißt, das Präparat entfaltet eine höhere Wirksamkeit, eine höhere Potenz, wenn es frühzeitig eingesetzt wird. Das ist meiner Meinung nach ein Hinweis darauf, dass es vielleicht auch im Interesse der Patienten keine so gute Idee ist, wenn man das Präparat nachrangig einsetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schinzel. – Frau Fasshauer, bitte.

Frau Dr. Fasshauer: Ich muss in diesem Gremium meine Frage wiederholen. Professor Tumani verwies in seiner Stellungnahme auf das Handbuch, das von den Herren Tackenberg und Ziemssen als Hauptautoren erstellt worden ist. Ich meine, das ist eine Anwendungsempfehlung und keine Leitlinie. Das Problem aus Patientensicht ist, dass es keine klare Definition gibt, was hochaktiv bzw. primär hochaktiv ist – das wurde heute in einem anderen Kreis schon diskutiert –; das geben auch die Leitlinien nicht her. In dem Handbuch wird die dringende Empfehlung ausgesprochen, alle Patienten mit Alemtuzumab im Rahmen angebotener Register, Immuntherapieregister wie REGIMS, Münster, zu dokumentieren. Wie viele Alemtuzumab-Patienten wurden dokumentiert? Meine zweite Frage ist: Gibt es Phase-IV-Studien zu Alemtuzumab?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Tumani, fangen Sie an.

Herr Prof. Dr. Tumani (KKNMS, DGN): Ich kann es kurz machen, weil die Kollegen ausführlicher darauf eingehen werden. Zu Ihrer ersten Stellungnahme: Die Handbücher, die erstellt werden, sind eine Handlungsempfehlung, aber die KKNMS gibt auch die AWMF-Leitlinien in enger Absprache mit der DGN heraus. Von daher hat es schon einen klaren Leitliniencharakter, was wir herausgeben. Es ist schon eine richtige Leitlinie, an der sich alle Ärzte orientieren. – Das von meiner Seite.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Mäurer.

Herr Prof. Dr. Mäurer (ZKN): Frau Fasshauer, ich möchte auf eine Sache eingehen, auch wenn es in der letzten Sitzung schon angesprochen wurde, auf das Aktive bei der MS. Vielleicht zunächst zur Sichtweise. Was in den ersten fünf Jahren bei MS passiert, ist wahrscheinlich kriegsentscheidend; das wissen wir alle. Wenn Sie die Patienten da gehen lassen und nicht anständig therapieren, werden die nach 20 Jahren mit kognitiven Defiziten und Berufsunfähigkeit enden. Das heißt, für mich ist jede MS aktiv, die ich nicht mit einer Therapie kontrolliere. Egal welche Therapie ich gebe, wenn das von der Aktivität her nicht kontrolliert wird, ist das eine aktive MS, die den nächsten Schritt erfordert. Von daher ist es aus meiner Sicht eine ganz pragmatische Lösung, wenn Sie sagen: Alles das, was auf eine Basistherapie nicht anspricht – denn wir sind dem Eskalationskonzept verpflichtet –, ist aus unserer Sicht aktiv oder meinetwegen auch hochaktiv und benötigt das Nächste. Deswegen ein Appell: Es ist absolut fatal, eine Therapie, die wirksam ist, auf zwei Jahre zurückzustellen. Das geht in diesem Sinne nicht. Für die Definition der hochaktiven oder aktiven MS werden mir die Kollegen, die hier sitzen, zustimmen. Die, die versagen, die nicht ansprechen, sind per Definition weiterhin aktiv und gehören behandelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (ZKN): Vielleicht noch zu dem Punkt der Phase-IV-Studien. Es ist so, dass es Aufgabe der Neurologen der EMA war, sicherzustellen, dass zum Beispiel der Monitoringplan durchgeführt wird, dass man wirklich demonstrieren kann, dass die Umsetzung der Applikation im Alltag funktioniert. Dafür haben wir eine Postzulassungsstudie, die TREAT-Studie, die schon erwähnt worden war, für die wir mit den lieben Kollegen in Münster zusammensitzen. Das Problem an dem Münsteraner Register, dem REGIMS-Register, ist, dass es unspezifisch über alle Therapien Nebenwirkungen zusammenfasst. Wir haben uns intensiv zusammengesetzt und haben gesagt: Wir müssen für ein bestimmtes Therapieprinzip die Nebenwirkungen of interest, die bei Alemtuzumab dokumentiert sind, erfassen. Wir müssen nicht nur zeigen, dass alle Nebenwirkungen erfasst sind, sondern auch, dass das geforderte monatliche Nebenwirkungsmanagement oder Nebenwirkungsmonitoring bei den Neurologen funktioniert. Ich spreche immer von der Adhärenz des Neurologen. Das Alemtuzumab hat eine Adhärenz von über 99 Prozent. Die Infusionstherapien werden gegeben. Bei Alemtuzumab geht es darum, dass wir sicherstellen, dass das Medikament mit seinem Monitoringplan so umgesetzt wird, wie es von der EMA empfohlen ist. Da sind wir auf dem guten Weg, dass wir es schaffen, mehr als 50 Prozent der Patienten in diesen Postzulassungsstudien, in den Phase-IV-Studien, zu erfassen. Wir würden uns wünschen, dass das bei allen Patienten möglich ist. So haben wir in intensiver Arbeit mit den Kollegen von der AOK PLUS bei uns zusammengesessen und ein IV-Konzept erstellt. Ich kann nur sagen: Wenn es dort Probleme gäbe oder wenn eine andere Kostenkalkulation auf dem Tisch liegen würde, würde die AOK PLUS sicherlich nicht in ihrem Bereich mit uns einen IV-Versorgungsvertrag machen. Denn das zeigt uns, dass das Therapiekonzept gut ist. Ich finde es schön. Man hat gewisse Vorurteile gegenüber den Krankenkassen, aus leidvoller Erfahrung. Ich muss sagen, es waren konstruktive Gespräche, es war sehr positiv, dort für ein solch neues Therapiekonzept einen Vertrag zu verhandeln, der letztendlich den Patienten helfen soll, früh eine optimale Therapie zu bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Scheiderbauer.

Frau Dr. Scheiderbauer: Ich habe eine Frage an Herrn Professor Tumani. Sie haben geschrieben, dass Alemtuzumab eine wichtige Rolle für die primär hochaktiven Patienten spielt. Es ist eine Frage nach dem „hochaktiv“, aber vor allem, wie man „primär“ definiert und für wann man es definiert. Ich weiß aus dem Kontakt mit Betroffenen, dass es Einzelne gibt, die sehr früh bei der Erstdiagnose sagen, sie hätten einen hochaktiven Verlauf. Das kann noch kein klinischer Verlauf sein. Deswegen wollte ich konkret fragen, wann Sie in der Primärsituation, unbehandelte Patienten, und wie schnell Sie sagen, es ist ein primär hochaktiver Verlauf, egal welche Therapie Sie dann empfehlen. Es ist nicht immer Alemtuzumab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Tumani, bitte.

Herr Prof. Dr. Tumani (KKNMS, DGN): Es gibt eine Menge Definitionen über die Aktivität der Erkrankung, die revidiert worden sind. Diese kann man auf der klinischen Ebene, auf der kernspintomografischen Ebene und auch aus Sicht der Patienten selbst gut charakterisieren. Bisher war es so, dass man die Aktivität hauptsächlich aufgrund der klinischen Parameter definiert hat. Es gibt Patienten, die innerhalb von sechs Monaten zwei Schübe haben, und solche, die innerhalb eines Jahres drei Schübe haben. Manchmal wird die Diagnose spät gestellt, nicht gleich mit dem ersten Schub. Es gibt Patienten, da liegen Schübe schon zurück. Wenn sie nach dem zweiten oder dritten Schub kommen und noch therapienaiv sind und man sieht, dass sie ein hohes Risiko für eine weitere Schubentwicklung haben, weil sie sehr viele neue Herde im Kernspin haben, dann ist das eine Situation, wo man von einer hochaktiven Situation ausgehen kann und wo ein solches Präparat eine Option ist. Ich sage nicht, es ist die einzige, aber auf jeden Fall eine Option.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Beantwortet das Ihre Frage, Frau Dr. Scheiderbauer?

(Frau Dr. Scheiderbauer: Ja!)

Frau Dr. Fasshauer, bitte.

Frau Dr. Fasshauer: Professor Tumani, Sie haben in Ihrem Gutachten festgestellt, dass zwei Drittel der Patienten nach Alemtuzumab-Therapie behandlungsfrei bleiben. Was macht das restliche Drittel? Über welchen Zeitraum diskutieren wir hier? Professor Ziemssen, auch in diesem Zusammenhang: Wie oft ist die Therapie über das zweite Jahr hinaus notwendig? Denn Sie haben auch geschrieben: ein drittes Mal behandeln. Ich würde mich freuen, wenn Sie mir das beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer fängt an? – Herr Tumani, bitte.

Herr Prof. Dr. Tumani (KKNMS, DGN): Ich hätte gesagt, ich gebe die Frage weiter. Herr Ziemssen ist derjenige, der die Daten im Verlauf besser kennt. Er kann das wahrscheinlich zusammen beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ziemssen, bitte.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (ZKN): Wir haben jetzt den Überblick über fünf Jahre. Weil die Daten erst im letzten Herbst vorgestellt worden sind, fehlt die volle Publikation jenseits der Posterpräsentation. Da erkennen wir, dass es sich annähert, sowohl bei den therapienaiven wie auch bei den vortherapierten Patienten. Etwa zwei Drittel der Patienten sind therapiefrei, es müssen keine weiteren Zyklen gegeben werden.

Eine Frage stellt sich natürlich grundsätzlich aus der Erfahrung in Großbritannien. Wir haben einige Patienten, wo die Therapie wiederholt wird. Ein Patient hat sieben Zyklen mit Alemtuzumab im Verlauf von 14 Jahren bekommen. Aber das war das einzige Medikament, das die Krankheit zum Stillstand bringen konnte. Letztlich haben wir noch keinen Parameter, der uns zu Beginn der Therapie sagt, wer Responder ist, wer sozusagen die zweimalige Gabe bekommt. Wir arbeiten in Dresden seit sieben bis acht Jahren mit dem Produkt. Wir haben 25 Patienten in der Zulassungsstudie gehabt. Dort erkennt man keinen Marker, woran man die Patienten erkennt, die nur zwei Zyklen benötigen, was bei zwei Dritteln der Patienten der Fall ist. Bei den anderen Patienten gibt man den dritten Zyklus. Im Rahmen der Studien ist zu beachten: Wir geben den dritten Zyklus schon dann bei einem großen Teil der Patienten, wenn allein kernspintomografische Aktivität wieder nachweisbar ist. Es ist nicht so, dass uns allein klinische Parameter sagen: Wir geben jetzt den dritten Zyklus, sondern im Sinne des NEDA-Konzeptes, das ich eben schon dargelegt habe, möchte man den Patienten frei haben von Krankheitsaktivität. Da ist die Devise, dass man den dritten oder vierten Zyklus in sein Gedankenbild einbezieht, wenn kernspintomografische Aktivität da ist.

Wir können also leider noch nicht sagen, was das für Profile des Patienten sind. Grundsätzlich muss man sagen, dass wir bei einem Patienten ohne Vortherapie, dem Care-MS-I-Patienten, der sehr früh die Behandlung erfährt, gerade weil, wie Herr Mäurer dargelegt hat, in den ersten fünf Jahren determiniert wird, in welche Richtung der MS-Zug fährt, die positivsten Ergebnisse haben. Wir sind in der klinischen Praxis wirklich in einem Dilemma – das hat Herr Tumani

dargelegt –, auch beim Erstellen der Therapiehandbücher. Wir haben zum einen eine sehr effektive Therapie, die als einzige Therapie das Induktionsprinzip hat. Ich bekomme die Patienten wirklich medikamentenfrei. Wir haben in Dresden schon zehn Schwangerschaften post Alemtuzumab gehabt, was bei vielen Therapien problematisch ist. Die Patienten sind auf Therapie, gerade bei den hochaktiven Therapien. Vielfach ist das Absetzen bei Schwangerschaftswunsch mit katastrophalem Ausbruch der Erkrankung verbunden, was wir erlebt haben, wenn Sie von Tysabri oder von Fingolimod kommen. Hier haben Sie ein anderes Therapieprinzip, eines, das die Induktion einbezieht; denn der größte Teil der Patienten bedarf keiner weiteren Therapie oder benötigt zu einem späteren Zeitpunkt einen dritten Zyklus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Ich glaube, ich habe Ihre Fachinformation nicht richtig verstanden. Herr Schinzel, empfiehlt Genzyme die Weitergabe in der Schwangerschaft?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schinzel.

Herr Schinzel (Genzyme): Selbstverständlich empfehlen wir das nicht. Aber wenn eine Alemtuzumab-Behandlung erfolgt ist und wenn ein hinreichend langer Zeitraum verstrichen ist, dann sind Schwangerschaften möglich. Die Beispiele, die wir sehen, verlaufen unproblematisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So hatte ich auch Herrn Ziemssen verstanden. Aber vielleicht können Sie das präzisieren.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (ZKN): Ich wollte darstellen, dass es für uns in der klinischen Praxis hilfreich ist, dass wir neben den typischen kontinuierlich zu applizierenden Therapien wie Fingolimod und Natalizumab, wo die Wirkung da ist, wenn das Medikament appliziert ist, eine induktionsähnliche Therapie haben. Die Alemtuzumab-Behandlung ist nicht – wie ich das immer nenne – für den akuten Schwangerschaftswunsch, sondern man sollte mit der Schwangerschaft im optimalen Fall – so unsere Empfehlung – vier Monate nach der letzten Alemtuzumab-Gabe abwarten. Dann ist es möglich, weil das Medikament nicht mehr im Körper ist, dass die Patientinnen schwanger werden. Für unsere Zielgruppe, junge Frauen, ist das sehr wichtig. Wir sehen es inzwischen aus mehreren Studien psychologisch, dass Patienten eine normale Familie haben, dass sie Kinder haben, dass sie nicht, wie es früher war, aufgrund der Erkrankung auf den Kinderwunsch verzichten mussten. Deshalb glaube ich, dass gerade dieses andere Therapieprinzip für uns sehr wichtig ist. Wir müssen nicht sagen, du musst erst einmal Fingolimod durchziehen, du musst erst einmal Natalizumab durchziehen, bevor du Alemtuzumab bekommen kannst. Unter der Therapie oder hochaktiv zu Beginn müssen wir die Möglichkeit haben, aus verschiedenen Therapien auszuwählen. Da sollten wir möglichst keine Wertung vornehmen. Denn letztlich müssen wir das in der Indikation im Gespräch mit dem Patienten klären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Von der Schwangerschaft leite ich jetzt über auf die Sicherheit, auf Nebenwirkungen. Wir haben in der vorangegangenen Anhörung – Herr Ziemssen, Sie waren auch dabei – uns sehr intensiv mit dem einen oder anderen Rote-Hand-Brief zu Fingolimod beschäftigt, wobei wir uns einig waren, dass man die Sicherheit und die Nebenwirkung eines Produktes nicht allein anhand der Anzahl der Rote-Hand-Briefe definieren kann. Aber das leitet über zu der Fragestellung, die ich in meiner Eingangsbemerkung formuliert habe: Wie sehen die Praktiker die Nebenwirkungsprofile möglicher Risiken des hier in Rede stehenden und in ein Nachrangigkeitsverhältnis gesetzten Produktes? Wir hatten zum einen, wie gesagt, heute Morgen Fingolimod, wo es die eine oder andere Fragestellung gab. Wir hatten Natalizumab. Wir haben jetzt den in Rede stehenden Wirkstoff. Wie würden Sie das in einem Nebenwirkungsrangverhältnis – sofern man das überhaupt vernünftigerweise tun kann – betrachten wollen? Wer möchte? – Herr Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (ZKN): Ich starte mit dem Wirkmechanismus, weil er etwas über die zeitliche Abfolge sagen kann. Alemtuzumab ist ein Antikörper, der CD52-positive Zellen depletiert. Das CD52 wirkt exprimiert, eben auf adulten Zellen des erworbenen Immunsystems, sprich, den B- und T-Zellen, die bei der MS eine wichtige Rolle spielen. Bei diesen Zellen wird

die Reset-Taste gedrückt, dass sie depletiert werden und aus den bestehenden Zellen Zellen nachwachsen. Deshalb haben wir eine ganz andere Nebenwirkungsabfolge von den Ereignissen. Wenn wir das Medikament zweimal applizieren, haben wir ein zweimal depletiertes Immunsystem. Das ist nicht vollständig depletiert. Wir erreichen schon nach einem Monat eine Lymphozytenzahl von über 200 – um bei den 200 zu bleiben. Es ist aber keine Umverteilung wie beim Fingolimod, sondern es ist wirklich das Ergebnis einer Depletierung. Deshalb haben wir eine Situation, wo der Patient nach der Depletionstherapie schon gefährdeter ist und wo wir wissen, dass mehr Infektionen auftreten können.

Summa summarum sehen wir nicht, dass die typischen opportunistischen Infektionen auftreten, die wir zum Beispiel bei onkologischen Präparaten oder auch in der onkologischen Anwendung, der hochdosierten Anwendung von Alemtuzumab, gesehen haben. Trotzdem muss gerade primär nach der Alemtuzumab-Gabe aufgrund des Wirkmechanismus von einem erhöhten Infektionsrisiko ausgegangen werden. Es muss eine erhöhte Vigilanz sein. Es gibt Fallberichte, was zum Beispiel Listeriosen angeht, die nach der Gabe des Antikörpers mit kombinierter Methylprednisolon-Therapie auftreten. Ich habe nicht nur die Depletion, sondern ich habe auch das Methylprednisolon, das ich während der Infusion gebe, das speziell nach der Gabe des Medikaments eine Rolle spielt.

Grundsätzlich sehen wir in den Studien, dass das Risiko, dass aufgrund des dann repopulierenden Immunsystems Infektionen auftreten, abnimmt. Wir haben ein komplett anderes Bild, als wir es sonst haben, dass Infektionsnebenwirkungen über die Zeit, wenn ein Immunsuppressivum dauerhaft gegeben wird, zunehmen. Hier haben wir eher das Bild, das wir direkt nach der Depletion in dem Beobachtungszeitraum der Zulassungsstudien von fünf Jahren sehen, dass sich das Infektionsrisiko eines typischen MS-Patienten nach fünf Jahren einstellt.

Herr Prof. Dr. Mäurer (ZKN): Mir ist wichtig, generell zu sagen, dass wir über eine hoch selektive Population reden. Es sind hochaktive Patienten, die krank sind, die letztlich eine hochwirksame Therapie brauchen. Wenn man sich das Verhältnis von Nutzen und Risiko anschaut, muss man die MS auf die andere Seite der Waage legen. Ich finde, man muss schon in Betracht ziehen, dass die Population, die wir behandeln, wahrscheinlich mehr Nebenwirkungen in Kauf nehmen wird, um eine bessere Krankheitskontrolle zu haben. Das darf man auf keinen Fall übersehen. Wenn man es in einen Kontext setzt, nimmt man zunächst die Infusionsreaktion, die in der Praxis allerdings vernachlässigbar ist. Wir haben bei uns im Zentrum viele infundiert. Wir haben eigentlich kaum Probleme damit.

Zu dem Kostenpreis der Vormedikation. Das ist natürlich ein bisschen teurer als bei den anderen Therapien. Aber im Endeffekt funktioniert es sehr gut.

Die Infektionsneigung hat Herr Ziemssen angesprochen. Es kostet Geld, da jeden Monat mit Aciclovir Prophylaxe zu betreiben. Aber im Prinzip sehen wir auch in dieser Phase eher wenig.

Was die Autoimmunerkrankungen angeht, so haben wir im Prinzip eine gewisse Gefahr, auf die die Patienten zulaufen: Schilddrüse 40 Prozent, ITP mit 1 bis 2 Prozent, und die Nephropathien, die kommen können, werden im Moment mit 0,3 Prozent angegeben. Wir wissen das in Deutschland noch nicht so aus dem Real Life, aber zumindest die Engländer bestätigen uns, dass die Zahlen zutreffend sind. Man muss auch dazusagen: Wenn das Monitoringprogramm durchgeführt wird und die Nebenwirkungen früh genug erkannt sind, kann man es relativ kostenneutral, meistens mit Kortisongabe, lösen.

Im Kontext zur Vergleichssubstanz Natalizumab, die ich als Medikament für MS-Patienten sehr schätze, ist immer das Damoklesschwert der PML zumindest bei den meisten Patienten zu sehen, die, auch wenn sie negativ sind, immer in der Gefahr sind, zu konvertieren. Das heißt, ich muss immer mit der Angst jonglieren und umgehen. Ich muss ein sorgfältiges Monitoring, meistens mit MRT, machen. Ich habe, wenn das passiert, ganz hohe Kosten generiert. Eine PML-Intensivbehandlung geht im DRG-System in die 10.000 Euro bis 20.000 Euro, die ich dann generiere. Das geht bis zum Tod des Patienten als GAU, was im ungünstigsten Fall unter Lemtrada auch passieren kann.

Im Endeffekt muss man aber sagen: Ich glaube, für die Bewertung ist ganz wichtig, dass wir es nicht mit gesunden oder milde betroffenen MS-Patienten zu tun haben, sondern solchen, wo es darum geht, wenn die Entscheidung für Natalizumab oder Lemtrada fällt, ob der Patient sein weiteres Leben selbstständig verbringt oder ob es unter Umständen mit Behinderung assoziiert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Dass wir das in die jeweilige Krankheits-situation eingebettet sehen, vermögen Sie daraus ersehen, dass ich von dem Verhältnis der drei in Rede stehenden Wirkstoffe – ich hatte Fingolimod noch erwähnt – gesprochen habe, die alle bei noch aktiveren Krankheitsverläufen zum Einsatz kommen. Dass wir nicht über Alternativen zu einem Produkt zur Schweißfußbehandlung sprechen, ist klar. Insofern ist die Grunderkrankung überall die gleiche. Die Situation, ein bestimmter hochaktiver oder aktiver Krankheitsstatus, von dem man nicht definieren konnte, in welcher Form zu definieren ist, ist überall identisch. Deshalb ging es mir eher um das Verhältnis der drei Wirkstoffe zueinander und der Nebenwirkungsprofile. Herzlichen Dank. – Frau Dr. Fasshauer.

Frau Dr. Fasshauer: Sie mögen keine Statements, aber heute kommt mein einziges. Ich bin Hämatologin, und ich habe CLL-Patienten mit Alemtuzumab behandelt. Ich weiß, wie die Wirkung ist, wie die Nebenwirkungen sind. Natürlich hat man in der onkologischen Situation eine ganz andere Option. Hier geht es – das ist meine Sorge – in der Regel um junge Betroffene, die mit diesen hochwirksamen Medikamenten behandelt werden. Hier habe ich wieder eine Differenz. Wenn ich das Anwendungs-gebiet laut Fachinformation der Firma sehe, finde ich dort stehen:

LEMTRADA ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose ... mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung ...

Da gefällt mir das, was von KKNMS kommt, wesentlich besser. Dort weist man darauf hin, dass nach eingehender Risiko-Nutzen-Abwägung doch das Ganze nach Aktivitäten anders definiert wird, mindestens zwei Schübe in den vergangenen zwei Jahren, davon einer innerhalb der letzten zwölf Monate, MS-typisch und, wie gesagt, klinik- und MRT-engebunden. Was gilt als Indikation?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ziemssen, damit sich die Fahrkarte von Dresden rentiert, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (ZKN): Rein juristisch gilt natürlich die Zulassung und gilt die Fachinformation. Aber ich denke, wir haben versucht, mit den Handbüchern und auch in den Leitlinien deutlich zu machen: Was ist unser Geist, was ist unsere Vorstellung eines Patienten, wie er behandelt werden sollte? Unsere Sorge ist immer dann – das wussten wir nicht, als Alemtuzumab zugelassen war –, es hätte sein können, dass völlig unkritisch alle in Deutschland, die von MS betroffen ist, mit Alemtuzumab behandelt werden, weil das Label sehr weit gefasst ist. Wir sehen aber, jetzt auch im Vergleich zu den anderen Eskalationstherapien, also Fingolimod, Tysabri, dass der Anteil, der mit Alemtuzumab behandelt wird, relativ klein ist. Wir glauben, dass es wichtig ist, dass man erst einen Wirkstoff näher kennenlernt, dass man es in Zentren macht, die Erfahrung dafür haben. Erst dann kann man sehen, wie sich das Medikament im Verlauf entwickelt.

Deshalb haben wir es in unseren Therapiehandbüchern so gemacht, dass wir die Kriterien aus den klinischen Studien genommen haben, wie die Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten dort waren, und haben gesagt: Dafür haben wir klinische Studiendaten vorliegen, da wissen wir, wie der Vergleich zum Beispiel gegen Rebif ist, wo das Medikament verglichen worden ist. Deshalb referenzieren wir auf diese Patienten; denn dafür haben wir wissenschaftliche Daten. Wir müssen jetzt natürlich bei den von Ihnen erwähnten Phase-IV-Studien sehen: Wie läuft ein Patient, der zum Beispiel von Tysabri, von Fingolimod umgestellt wird, im Vergleich zu Patienten, die direkt von einem Interferon umgestellt worden sind? Mein persönliches Gefühl ist, auch aufgrund einer Menge von etwa 100 Patienten, die wir betreut haben, dass die Patienten, die eine entsprechende hochaktive Vortherapie haben, eher Probleme machen als

die Patienten, die Herr Hecken auch erwähnt hat, weil wir da viel mehr Dinge beachten müssen. Wir müssen Auswaschzeiten beachten. Wir haben viel mehr Probleme, wenn nur die Eskalation der Eskalation erfolgen darf.

Deshalb würde ich das so positionieren: Wir brauchen möglichst viele Wirkstoffe, die wir bei unzureichend behandelten Patienten in der Basistherapie einsetzen. Da findet jetzt eine differenzialtherapeutische Evaluation statt. JCV-Antikörper – hat Herr Hecken gesagt – mit erhöhtem PML-Risiko würde einen sicherlich davon Abstand nehmen lassen, die Behandlung mit Tysabri zu beginnen. Wenn der Patient zum Beispiel eine Antikoagulation einnehmen muss, bedeutet das, er kann kein Alemtuzumab bekommen, weil in der Interaktion mit der ITP das nicht möglich ist. Ich muss als Experte in dieser Differenzialtherapie entscheiden: Ist das ein Fingolimod-, ist das ein Natalizumab-, ist das ein Alemtuzumab-Patient? Diese Freiheit benötigen wir.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Scheiderbauer.

Frau Dr. Scheiderbauer: Ich wollte auf den Sicherheitsaspekt zurückkommen und das, was Sie gerade sagten, dass man die MS im Vergleich zu den Nebenwirkungen in die Waagschale legen muss. Was man in letzter Instanz in die Waagschale legen muss, ist der Patient. Es ist immer noch so: Er muss nach entsprechender Aufklärung einer Therapie zustimmen. Wenn ich Patientenäußerungen im Internet oder auch im privaten Zusammenhang sehe, stelle ich fest, dass es eine große Fraktion an Patienten gibt, die bei einem neu eingeführten Medikament außerordentlich skeptisch ist, weil befürchtet wird, dass ein ganzer Rattenschwanz an Nebenwirkungen nachkommt. Bei Alemtuzumab habe ich erst die Publikation gelesen und fand sie recht positiv, sehr erwägenswert, bis ich den FDA-Report gelesen habe und zur Nachbeobachtungszeit von 48 Monaten gefunden habe, dass von den ursprünglich enthaltenen Patienten weniger als 10 Prozent nach vier Jahren noch drin waren. Ich kann Ihnen die Zahlen sagen. Es waren 1.400 gepoolte Alemtuzumab-Patienten in den Phase-III-Studien, nach zwölf Monaten 1.227, nach 24 Monaten 976, nach 36 Monaten 378 und nach 48 Monaten noch 126. Das steht in dem FDA-Report so drin. Es kann mittlerweile andere Zahlen geben. Meine Frage kommt erst noch: Welcher Anteil der Patienten ist wirklich über wie viele Jahre nachbeobachtet worden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann? Wer möchte? Wer darf? – Herr Mäurer.

Herr Prof. Dr. Mäurer (ZKN): Wir können zitieren, dass in den Fünf-Jahres-Beobachtungen über 90 Prozent der Patienten weitergeführt worden sind. In der Fünf-Jahres-Extensionsstudie waren über 90 Prozent aus dem ursprünglichen Pool mit dabei; ich meine, Genzyme wird es besser wissen, aber das ist die Kenntnis, die wir haben. Die sind natürlich alle lege artis monitort worden. Längste Daten haben die Briten. Die haben im Mittel 168 Monate Nachbeobachtung bei der Studie, die kürzlich publiziert worden ist. Das heißt, im Gegensatz zu vielen anderen Medikamenten ist das durchaus eine Substanz, die als gar nicht so schlecht bekannt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Tumani.

Herr Prof. Dr. Tumani (KKNMS, DGN): Ich denke, das ist eine wichtige Frage, die Frau Dr. Scheiderbauer gestellt hat. Das sind einerseits Zahlen, die wir aus Zulassungsstudien oder unter Studienbedingungen liefern; das ist klar. Im Alltag, sozusagen post Zulassung, kann es anders sein. Von daher ist es eine wichtige Frage. Aus diesem Grund – hier wollte ich an die Sicherheitsaspekte anknüpfen und wie die Leitlinien von KKNMS und DGN umgehen – sind wir bewusst konservativer an die Sache herangegangen, trotz der Fachinformation, die ein breiteres Label hat. Man empfiehlt größte Überwachungsmaßnahmen. Ich denke, in Deutschland sind wir da relativ gut aufgestellt, was die intensive Zusammenarbeit zwischen Ärzten und Patienten betrifft, was die gute Compliance und Adhärenz betrifft. Dennoch muss man sagen, dass es auf jeden Fall wichtig ist, die Sicherheitsaspekte wiederholt zu evaluieren. Da genau hat die KKNMS gerade einen Nervenarztbeitrag herausgebracht, der noch nicht in die Handbücher und die Leitlinien eingearbeitet worden ist, weil es so kurzfristig ist. Da kamen nach gründlichster Evaluation aller Präparate bei Alemtuzumab keine neuen Sicherheitsaspekte

heraus. Ich wollte hier noch einmal betonen, dass wir, was Alemtuzumab betrifft, ziemlich gut dastehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schinzel, bitte.

Herr Schinzel (Genzyme): Ich denke, der Effekt mit den abbröselnden Patientenzahlen, den Sie beschrieben haben, ist sicherlich dadurch verursacht, dass die Patienten über die Jahre sukzessive rekrutiert werden. Die zuletzt Rekrutierten sehen Sie über einen viel kürzeren Zeitraum als die zuerst Rekrutierten. Das ist ein typisches Bild, wie man es auch in onkologischen Studien hat. Das ist ein Effekt, der durch eine kontinuierlich erfolgende Rekrutierung verursacht ist.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (ZKN): Ich darf die Daten vom letzten Jahr vom Poster ECTRIMS zitieren. Die Schubrate, die wir in CARE-MS I haben, basiert auf 376 Patienten. Nach fünf Jahren haben wir noch 318 Patienten, die hinsichtlich Sicherheit und Schubrate evaluiert werden. In der CARE-MS II – das ist die Umstellerstudie, wo wir Patienten aufgrund von Aktivität von der Basistherapie umgestellt haben – haben wir unter einem Basistherapeutikum von 426 Patienten, die in der Core-Studie in den zwei Jahren beschrieben worden sind, noch 367, und zwar aufgrund von Mobilität oder Wechsel des Studienzentrums. Alles, was nach fünf Jahren über 30 Prozent liegt, zeigt an. Von unseren 25 Patienten haben wir einen Patienten verloren, weil er nach Bayern gezogen ist. Grundsätzlich ist es so: Es ist eine Therapie, bei der die Patienten sehr großes Interesse haben, weiter gemonitort zu werden. Sie nehmen den Risk-Management-Plan wirklich an. Das wird von den Patienten gelebt, die in der Welt zirkulieren, als Manager. Sie wissen, welche Blutparameter erhoben werden. Die werden mir von überall in der Welt geschickt. Wir sehen, dass der überwiegende Teil der Patienten nach fünf Jahren dokumentiert ist.

Frau Dr. Fasshauer: Darf ich eine Anschlussfrage stellen? – Es waren mittlerweile 48 Prozent sekundäre Autoimmunerkrankung. Ist das korrekt so?

Herr Prof. Dr. Ziemssen (ZKN): Das ist eine Definitionsfrage. Ich sage dem Patienten im Aufklärungsgespräch: Das häufigste, was auftritt, ist die Schilddrüsenerkrankung. Bis zu 40 Prozent – was eben zitiert worden ist –, gut 35 Prozent haben wir Auffälligkeiten bei einem Schilddrüsenlaborwert. Was ist klinisch relevant? Wann muss es behandelt werden? Wann werden Patienten beim Endokrinologen vorgestellt? Da sehen wir, dass etwa 10 Prozent eine relevante Schilddrüsenerkrankung entwickeln. Wir haben dazu gerade eine Fallserie publiziert, wie damit umgegangen wird, wie Neurologen damit umgehen. Die Zeit nach dem Auftreten der ersten Auffälligkeit im Schilddrüsenlabor bis zur Akzeptanz beim Endokrinologen, bis er dort einen Termin bekommen hat, bis wir den Endokrinologen davon überzeugen konnten, dass er ihn sich anschaut, ist ein Jahr. Unsere Endokrinologen sagen: Es ist toll, dass ihr das alles herausfindet und die Patienten so früh monitort. Aber wir wollen die Patienten erst sehen, wenn ein klinisches Problem da ist. – Das vielleicht zum Einsortieren.

Vielleicht noch ein Punkt zur ITP, die als relevanteste Nebenwirkung auftritt, weil sie in der Phase-II-Studie zu einem Todesfall geführt hat, weil der Neurologe das nicht erkannt hat. Obwohl sich der Patient mit Blutungen bei ihm vorgestellt hat, ist das nicht wahrgenommen worden. Wir haben in TREAT, im Phase-IV-Konzept, sehr schön zeigen können, dass da im Moment acht ITP-Patienten – das ist mein aktueller Stand – frühzeitig identifiziert werden konnten, alle im Frühstadium mit der niedrig dosierten Kortisontherapie behandelt werden konnten, ohne weitere Residuen zu entwickeln. Wir zeigen dort mit den Phase-IV-Studien, dass wir nicht nur Sicherheitsdaten sammeln, sondern dass wir den Neurologen dabei unterstützen, das Monitoring durchzuführen. Deshalb hat die AOK PLUS genau das Konzept, das wir in TREAT mit den Sicherheitsuntersuchungen, mit der Dokumentation durchgeführt haben, zum Bestandteil unseres IV-Vertrages gemacht. Damit haben wir gezeigt, dass die Sicherheit lebbar ist, dass das Monitoring lebbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Fasshauer, noch einmal, bitte.

Frau Dr. Fasshauer: Halten Sie aus immunologischer Sicht eine Nachbeobachtung von 48 Monaten für ausreichend? Ich denke, bei monoklonalen Antikörpern geht es um Folgeerkrankungen, die sich nicht nur im ersten, zweiten oder dritten Jahr entwickeln, sondern über vier Jahre hinaus. Was ist für die weitere Nachbeobachtung geplant?

Herr Prof. Dr. Tumani (KKNMS, DGN): Vielleicht kann ich anfangen. – Ich denke, 48 Monate sind schon ein guter Zeitraum. Aus dem Verständnis der Pathogenese, der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der Daten, die wir dazu haben, scheint es mir ausführlich. Nur: In der Medizin gibt es keine Sicherheit. Keiner von den verantwortungsbewussten Ärzten wird sagen: Nach 48 Monaten höre ich auf zu kontrollieren. Ich bin mir sicher, dass in den Leitlinien und Handbüchern, die immer aktualisiert werden, neue Erkenntnisse eingearbeitet werden. Ich kann mir gut vorstellen, dass man darüber hinaus noch schauen wird. Von der Pathophysiologie her, wie sich das Immunsystem regeneriert – relativ bald – und aus persönlicher Überzeugung sage ich, dass nach dem dritten und vierten Jahr wenig passieren wird. Aber man steckt nicht drin. Deshalb lieber engmaschig weiter beobachten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich habe von Herrn Hecken die Leitung übernommen. – Schönen Dank, Herr Tumani. Was heißt „engmaschig“?

Herr Prof. Dr. Tumani (KKNMS, DGN): „Engmaschig“ heißt bisher, dass man mindestens alle drei Monate eine Laborkontrolle durchführt und schaut: Gibt es Hinweise auf Entzündungen, gibt es Hinweise auf Probleme der Leber oder Niere usw.? Das ist damit gemeint.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Herr Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (ZKN): Ich habe gerade von den Fünf-Jahres-Daten der beiden CARE-MS-Studien gesprochen, aber es gibt auch die Phase-II-Studie, die CAMMS223-Studie. Es ist so, dass nach den fünf Jahren ein weiteres Studienprogramm, die sogenannte TOPAS-Studie, angeschlossen ist, in der bei den Patienten dreimonatlich Laborkontrollen durchgeführt werden. Wir haben den Vorteil, dass wir eine Kohorte von mit Alemtuzumab behandelten Patienten weiter verfolgen können. Insofern werden wir sicherlich mit der TOPAS-Studie sehen, ob weitere Auffälligkeiten feststellbar sind.

Es läuft also. Wir werden die Sechs-Jahres-Daten, die Sieben-Jahres-Daten, die Acht-Jahres-Daten, was Sicherheit und Wirksamkeit angeht, gewinnen können. Daran müssen wir uns orientieren. Es ist für uns spannend, zu wissen, ob nach fünf Jahren die Krankheitsaktivität kommt; denn unsere Erfahrung aus den klinischen Studien ist so, dass es nicht Stichtag fünf Jahre ist, und die Krankheitsaktivität kommt zurück. Ein Großteil unserer Patienten hat keine neue MRT-Läsion gehabt. Wir rechnen erst einmal damit, dass die Erkrankung nicht explodiert.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Professor Ziemssen. Ich habe an Sie eine Frage. Wenn wir Fragen zum onkologischen Bereich haben, habe ich immer Herrn Professor Wörmann im Ohr, der sagt: Es gibt ganz bestimmte Risiken, aber die sind beherrschbar. Bei den Themen, die Sie eben angesprochen haben, kann ich das auch so verstehen, dass Sie sagen: Das sind ganz bestimmte unerwünschte Folgen, die aber beherrschbar sind?

Herr Prof. Dr. Ziemssen (ZKN): Es ist so, dass die Autoimmunitätsnebenwirkungen, über die wir gesprochen haben, über ITP, über die Schilddrüsennebenwirkung und über die Nephropathien, die auf-treten können, wenn sie identifiziert werden, beherrschbare Nebenwirkungen sind. Trotzdem muss man den Patienten davon informieren. Ich zeige meinen Patienten immer: Es gibt eine Zusammenstellung der anekdotischen Nephropathiefälle, und da gibt es den Status des Patienten und die Tatsache, ob er im Rahmen einer klinischen Studie mit Monitoringprogramm behandelt wurde bzw. ob er off label behandelt wurde. Alle Patienten, die im Rahmen der klinischen Studie eine Nephropathie entwickelt haben, haben ihre normale Nierenfunktion erhalten, mussten nicht transplantiert werden, mussten keine Dialyseverfahren durchlaufen. Von den Patienten, die off label, ohne Monitoring, behandelt wurden, gibt es einige, die Nierenersatzverfahren benötigen. Ich glaube, der Punkt ist, wir müssen den Patienten engmaschig monitorieren. Ich meine, die PML ist durch die induktionsartige Gabe nicht ausge-

geschlossen. Wir haben einen Fall, wo von Tysabri eine Take-over-PML war. Wenn ich bei Tysabri PML mit Alemtuzumab hineinbehandle, ist das fatal für den Patienten. Das heißt, ich muss wirklich sicher sein, dass der Patient PML-frei ist. Auf der anderen Seite ist es durch den Wirkmechanismus, mit der Induktion, nicht wahrscheinlich, dass für den Patienten nach vier, fünf oder sechs Jahren der Therapie, was wir zum Teil bei den kontinuierlich zu applizierenden Antikörpern haben, das Risiko für die PML ansteigt. Denn er rekonstituiert eher, und das Immunsystem erholt sich eher wieder.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Frau Müller, Sie hatten eine Frage.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich wollte auf etwas zurückkommen, was am Anfang schon gefragt wurde und in ein paar Aspekten auch angesprochen wurde. Ich habe die Bitte speziell an die Kliniker und die Fachgesellschaften, dass wir ein Gesamtbild bekommen. Sie haben so argumentiert, dass Sie den Stellenwert von Alemtuzumab nicht hinter Fingolimod und Natalizumab nachgeordnet sehen. Wir wissen alle, direkte Vergleiche gibt es nicht. Das ist etwas, wo man nicht wirklich sagen kann, es basiert auf dieser oder jener Evidenz. Sie haben eine Patientengruppe benannt, die auf jeden Fall für Sie potenziell für Alemtuzumab schon früher in Frage kommt, nämlich junge Frauen mit Kinderwunsch, weil dann möglicherweise nach einiger Zeit, entsprechendes Ansprechen vorausgesetzt, die Möglichkeit besteht, die vorher so nicht bestand.

Aber jetzt bitte ich um einen Überblick, wie Sie in der klinischen Praxis die Entscheidung fällen. Wir haben viele Sachen diskutiert: PML-Risiko, Kinderwunsch, die Zeit der Nachbeobachtung, es wurde kurz erwähnt, dass es eine kleine Patientengruppe ist, die de facto mit Alemtuzumab behandelt wird. Wie treffen Sie die Entscheidung? Es ist eine individuelle Entscheidung, sagen Sie. Ich hätte das gerne ein bisschen kompakt. Ein paar Sachen kommen mir widersprüchlich vor, zum Beispiel die geringe Fallzahl bei dem PML-Risiko, das so betont wird.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer fängt jetzt an? – Herr Professor Tumani, Sie fangen an.

Herr Prof. Dr. Tumani (KKNMS, DGN): Sie haben völlig recht, es ist immer eine individuelle Entscheidung. Nichtsdestotrotz gibt es die Leitlinien. Unsere Leitlinien in Deutschland sind ziemlich konservativ gehalten. Ich kann Ihnen Statistiken geben. In 80 Prozent der Fälle, wenn die Diagnose multiple Sklerose gestellt wird, egal wie sie ist, fängt man mit der Basistherapie an statt mit der Induktionstherapie. Aber es gibt auch 20 Prozent Fälle, wo man die sogenannte hochaktive Verlaufsform feststellt, wo man gleich in die Eskalationstherapie übergeht. Meistens kommen im heutigen Alltag, in der Praxis entweder Fingolimod oder Tysabri in Frage und in einer viel kleineren Fraktion Alemtuzumab, wobei es bisher selten vorkommt, dass wir primär mit Alemtuzumab angefangen haben. Es ist eben noch neu. Das ist im Moment der Stand.

Ich kann mir vorstellen, dass sich diese konservative Einstellung in der Zukunft noch ändert. Außerhalb von Deutschland ist es tatsächlich so, dass man mehr wagt, dass man mit der Induktionstherapie früher beginnt, nicht unbedingt im Kontext von Alemtuzumab, aber im Kontext von anderen Medikamenten, die wir kennen, die auch zu den eher aggressiveren, potenteren Therapien gezählt werden, dass man erst mit denen anfängt und dann auf die Basistherapie übergeht.

Ich will nur zeigen, dass sich die Option des Induktionstherapieansatzes weiterentwickeln könnte. Das wird möglich sein, wenn wir die Tools haben, also die Möglichkeiten, zu erkennen, welcher Patient eine aggressive Verlaufsform haben wird; dann werden wir eher bereit sein, mit der hochpotenten Therapie anzufangen. So sieht es im Moment bei uns aus.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Professor Tumani. – Wer setzt fort? – Herr Professor Mäurer.

Herr Prof. Dr. Mäurer (ZKN): Letztlich muss man sagen, die Frage, die jetzt gestellt wird, ist sehr individuell, weil wir keine Marker haben. Wir hätten ganz gerne einen Laborwert, wo wir sagen können: Der verläuft schlecht, oder: Der verläuft nicht schlecht. Fakt ist: Wir sind in Deutschland ganz gut, die Leute auf Therapie zu nehmen. Das schaffen wir im Moment ganz gut. Da sind wir in Europa relativ führend, dass die Leute auf Interferon kommen, auf eine

Basistherapie. Es dauert aber im Schnitt 2,9 Schübe, bis die nächste Therapiestufe gezündet wird. Rechnen Sie das hoch. Man sagt, eins zu zehn ist das Verhältnis klinischer Schub zu MRT-Aktivität. Das bedeutet, dass jemand 30 neue Läsionen im Hirn entwickelt, bevor er auf die nächste Therapiestufe genommen wird, 30 Läsionen, wo man eigentlich keinen immunologischen Unterschied zwischen der MR-Läsion und dem Schub sieht. Ein Schub wäre eine Läsion an einer strategisch relevanten Stelle. Es ist schon eine ganze Menge Hirnerstörung, die letztlich stattfindet. Deswegen versuche ich – das ist meine Herangehensweise –, schon sehr früh auf das MRT zu schauen. Wenn ich sehe, dass eine gewisse Explosivität und Krankheitsaktivität ist, ist mir ziemlich egal, wie die Leute klinisch beieinander sind. Mir reicht es schon, wenn ich eine junge Frau mit einer Optikusneuritis habe und die bei Diagnosestellung bzw. vielleicht unter Therapie, vielleicht im ersten halben Jahr, massiv viele neue entzündliche Herde hat. Das wäre dann für mich Grund genug, zu sagen: Es reicht. Es ist letztlich Hirnsubstanz, die kaputtgeht. Denn Sie wissen, im Endeffekt kompensieren wir nur den Schaden. Wir bauen um; das Hirn ist plastisch. Es wird nichts wiederhergestellt. Die Hirnreserve nimmt jedes Mal ab. Ich habe eine sehr niederschwellige Herangehensweise. Bei mir sind die relativ bald – Entschuldigung, dass ich das so sage – auf einer Eskalationstherapie, wenn ich sehe, es klappt nicht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Aber heißt das im Prinzip – ich bin Jurist und kein Mediziner – trial and error?

Herr Prof. Dr. Ziemssen (ZKN): Sie optimieren sich heran. Es liegt im Wesen des Neurologen, dass er nicht so ist wie der Rheumatologe. Der Rheumatologe hat durch überzeugende Studien gezeigt, dass der frühzeitige, hocheffektive Einsatz Gelenk schützt. Wir in der Neurologie haben den anderen Ansatzpunkt; wir sind strukturkonservativ. Das heißt, wir haben unsere Klassiker, die Basistherapie. Die Leute, die auf die Basistherapie nicht respondieren, stellen wir um. Dadurch verlieren wir natürlich Zeit. Wenn man das konsequent macht, dass man Basistherapiepatienten monitoriert und eskaliert, dann verliert man nicht so viel Zeit. Wenn wir auf der anderen Seite manche Patienten haben, müsste man dem rheumatologischen Credo folgen. Der Rheumatologe spricht über Gelenk, Knorpel und Knochen. Wir sprechen immerhin über das Gehirn. Die Schäden, die wir im Frühfeld der Erkrankung haben, machen sich dann bemerkbar, wenn die Patienten 60, 70 oder 80 werden. Wir machen bei uns gerade eine Studie, wo wir untersuchen: Wie wird der MS-Patient alt? Da sehen wir, dass er, weil er keine deutliche Reduktion der Lebenserwartung hat, anders altert, weil er die Kapazität, die wir für das Alter brauchen, durch die Erkrankung frühzeitig verliert.

Vielleicht noch ein Punkt: Differenzialtherapie. Das Alemtuzumab ist ein hervorragendes Medikament, das Sie akut in einen Schub hineingeben können. Wir haben sonst Probleme mit den beiden anderen Medikamenten, dass Sie mit Natalizumab und mit Fingolimod eine gewisse Zeit brauchen, bis das Medikament wirkt. Wir haben den ersten Einsatz von Alemtuzumab bei einer intubierten Patientin, die so schwer erkrankt war, dass sie intensivpflichtig war mit 40 Kontrastmittel aufnehmenden Herden, massivem Gehirnödem. Diese Patientin haben wir nur deswegen durchgebracht, weil wir neben dem Induktionseffekt für die Langzeittherapie damit auch ein Medikament haben, das sehr schwere Schübe durchbrechen kann. Das ist ein Punkt, der ganz wichtig ist. Wir haben über Therapiewechsel gesprochen. Beim Natalizumab haben wir vielfach die Situation, dass, wenn wir das Medikament absetzen, es zu einer Rebound-Aktivität kommt. Dann haben die Patienten zum Teil sehr starke entzündliche Last im Gehirn, sehr schwere Schübe. Da ist unserer Erfahrung nach das Alemtuzumab, wenn ich ausgeschlossen habe, dass es nicht eine PML ist, sehr potent, diese Patienten mit der Rebound-Aktivität akut zu behandeln. Nach Rebound haben wir Patienten gesehen, die 90 Kontrastmittel aufnehmende Läsionen im Kopf haben. Das ist unvorstellbar. Die Patienten sind wirklich sehr krank. Sie haben nach dieser Induktion wie in einer Chemotherapie eine Woche später keine Kontrastmittelaufnahme mehr, keine akuten Entzündungsherde. Das ist ein Subtyp der Erkrankung, der nicht häufig ist, für den wir aber das Alemtuzumab benötigen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Professor Ziemssen. – Auf meiner Liste stehen Frau Dr. Fasshauer und Frau Dr. Grell. Ich erwähne das, weil ein Blick auf

die Uhr sagt, wir sind schon weit über die Zeit. Ich will das nicht abkürzen, bitte aber trotzdem, das zu konzentrieren. – Frau Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich habe eine ganz kurze Nachfrage. Herr Professor Ziemssen, Sie haben einiges beantwortet. Meine Frage eben war weniger: Wann fange ich mit einer Eskalationstherapie an, oder wann überspringe ich sozusagen die Basistherapie?, sondern: Wie wähle ich aus? Ein paar Anhaltspunkte haben wir jetzt: Wenn man akut in einen hochaktiven Schub geht, unter der Annahme, dass es besser greift, und bei jungen Patientinnen. Das ist das, was ich mitgenommen habe. Die anderen sind Pro und Kontra, hier kein Rebound, kein PML-Risiko in dem Maße, und Kontra: Man weiß noch nicht so viel. Sonst müssten es ja mehr sein. Das ist aber schon eine Orientierung. Danke.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Für das Protokoll: Zustimmendes Nicken von Herrn Professor Ziemssen. – Frau Fasshauer.

Frau Dr. Fasshauer: Die monatlichen Kontrollen gelten für 48 Monate?

Herr Prof. Dr. Ziemssen (ZKN): Nach der letzten Gabe. Wenn ich eine dritte Gabe mache, verlängert sich das dann.

Frau Dr. Fasshauer: Immer um 48 Monate. – Gut. Und dann eine dreimonatliche Weiterbetreuung innerhalb der Studie.

Was mich irritiert: Es wird überhaupt nicht mehr über Marker für bestimmte Krankheitsverläufe der MS diskutiert. Sind Sie der Meinung, dass es noch benigne Verläufe der MS gibt? Man hat hier den Eindruck, zwei Schübe in zwei Jahren oder einer im letzten Jahr, und wir können eskalieren. Meine Frage: Gibt es auch gutartigere Verläufe, wo man einen Schub aushalten kann oder zwei in zwei Jahren und einfache Therapie, Basistherapie, oder nichts machen?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Ziemssen, Sie antworten?

Herr Prof. Dr. Ziemssen (ZKN): Wir haben eben schon artikuliert, dass die neueren Präparate die hochaktiveren sind und eine bestimmte Patientenpopulation betreffen. Sie wissen, wie viele MS-Patienten wir in Deutschland haben. Wenn wir großzügig schätzen, sind es 170.000 bis 180.000 Patienten. Wir wissen, wie viele dieser Patienten mit Eskalationstherapien behandelt werden; das ist ein kleiner Teil. Das heißt, ein Großteil der Patienten kann suffizient mit der Basistherapie behandelt werden. Was wir erkennen müssen: Dass die Patienten, die frisch diagnostiziert werden, mit anderen therapeutischen Möglichkeiten, mit negativen prognostischen Markern andere Möglichkeiten bekommen. Denn wir müssen es schaffen, dass wir die schwereren Verläufe – bei denen die Patienten meistens gestorben sind, weil sie so eine fortschreitende MS haben – eindämmen. Wir reden nicht über die Masse der Patienten, sondern wir reden über eine Subgruppe von Patienten. Es ist das Wesen des Verfahrens, dass wir über diese Patienten sprechen. Aber wir müssen auch sagen, dass der Großteil der Patienten wirklich suffizient behandelt ist. Wir reden über diejenigen, die diese negativen prognostischen Zeichen haben. Aber das ist nicht die Masse der MS-Patienten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Wir sind uns darüber einig, dass für die Masse der Patienten eine Zulassung von Alemtuzumab besteht und dass Sie das für die Masse aber gar nicht sehen. So habe ich auch Ihr Handbuch verstanden. – Sie nicken; das ist schön.

Ich habe zwei relativ kurze Fragen. Die eine geht an Professor Ziemssen. Wenn Sie im dritten Jahr behandeln oder korrekter: nach den zwei Zyklen, behandeln Sie dann genau am ersten Tag des dritten Jahres oder on demand, also irgendwann, nach vier oder fünf oder dreieinhalb oder viereinhalb Jahren?

Herr Prof. Dr. Ziemssen (ZKN): Das ist eine On-demand-Behandlung. Es müssen Indikationen erklärt sein. Man muss diskutieren: Wann macht ein dritter Zyklus Sinn? Das hat man in den Studien dokumentiert. In den Studien durften wir den dritten Zyklus einsetzen, wenn der Patient zwei neue Läsionen hatte bzw. eine klinische Aktivität. Aber daraus ergibt sich kein Automatismus, dass das wiederum nach einem Jahr gegeben wird. Bei Patienten, die unter

Alemtuzumab weiterhin Krankheitsaktivität zeigen – es gibt trotz allem bei Alemtuzumab Non-responder –, sind wir alle wahrscheinlich eher vorsichtig, dass man einen dritten Zyklus nicht macht. Wenn man sieht, das Therapieprinzip, obwohl es bei den meisten Patienten greift, macht keinen Sinn, dann muss man eine alternative Therapie nehmen. Das sind dann off label B-Zell-depletive Therapien. Wir haben auch Patienten, die man danach mit Fingolimod behandeln kann, und es funktioniert. Der Punkt ist: Ich entscheide das nach der Krankheitsaktivität. Bei dem aktiven Patienten überlege ich mir natürlich genau: Fahre ich weiter mit der eingefahrenen Strategie des Alemtuzumab, oder muss ich diesen strategischen Weg verlassen?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Grell, zweite Frage.

Frau Dr. Grell: Meine zweite Frage richtet sich an Sanofi. Sie haben damals, als Sie in Ihren onkologischen Indikationen aus dem Markt gingen, zugesagt, dass die Patienten weiterhin in den onkologischen und Transplantationsindikationen zulasten des Unternehmens in Deutschland versorgt werden. Wie viele Patienten sind das, und läuft das Programm noch?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Jahn, Sie sind bereit zur Antwort?

Herr Dr. Jahn (Genzyme): Vielen Dank für die Frage. Nach meinem Kenntnisstand ist in den letzten drei Jahren eine Zahl von etwa 300 Patienten in onkologischen Indikationen therapiert worden. 2014 sind mir 150 bis 180 Patienten bekannt, 2015 sind 60 Patienten bekannt und im ersten Quartal 2016 18 Patienten. Das ist der Versuch, das aus den Vials in Patientenzahlen umzurechnen. Das Programm ist nach wie vor evident und vorhanden.

(Frau Dr. Grell: Vielen Dank!)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ausreichend beantwortet? – Okay, gut.

Ich schaue in die Runde: Gibt es weitere Fragen, Fragesteller? – Ich sehe keine mehr. Dann können wir die Anhörung schließen. Herr Jahn, Sie kennen das Prozedere in diesem Ausschuss. Sie hätten, wenn Sie wollten, die Gelegenheit, abschließend zu resümieren, aus Ihrer Sicht Stellung zu nehmen. Sie müssen es nicht, aber Sie können es.

Herr Dr. Jahn (Genzyme): Gestatten Sie mir, dass ich danke für diese sehr intensive Diskussion und für die Aufmerksamkeit, die dieses Präparat von Ihnen in dieser Diskussion bekommt. Ich würde mich freuen, wenn die eine oder andere Anregung, die hier erteilt worden ist, Berücksichtigung fände. – Ich danke Ihnen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich danke für das Schlusswort. Ich bedanke mich insbesondere bei den Klinikern, besonders bei Herrn Professor Ziemssen. Sie haben heute relativ häufig Stellung nehmen können. Ganz herzlichen Dank. Ich fand viele Bemerkungen sehr aufschlussreich. Ich gehe davon aus, dass es in den weiteren Überlegungen und Diskussionen berücksichtigt wird. Schönen Dank. Ich schließe damit die Anhörung und wünsche Ihnen einen guten Heimweg.

Schluss der Anhörung: 15.48 Uhr