

Tragende Gründe

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

Vom 21. März 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pegunigalsidase alfa (Elfabrio) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	10
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
2.4	Therapiekosten	11
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	14
3.	Bürokratiekostenermittlung	17
4.	Verfahrensablauf	17

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Pegunigalsidase alfa am 1. Oktober 2023 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 20. September 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

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

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Pegunigalsidase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Pegunigalsidase alfa nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pegunigalsidase alfa (Elfabrio) gemäß Fachinformation

Elfabrio wird angewendet für eine langfristige Enzyersatztherapie bei erwachsenen Patienten mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose (Mangel an α -Galaktosidase).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.03.2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit bestätigter Morbus-Fabry-Diagnose (α Galaktosidase-A-Mangel)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pegunigalsidase alfa:

- Agalsidase alfa oder Agalsidase beta oder Migalastat (nur für Patientinnen und Patienten mit einer auf die Behandlung ansprechenden Mutation)

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

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

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

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

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

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

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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

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

- zu 1. Für die Behandlung des Morbus Fabry sind derzeit die Wirkstoffe Agalsidase alfa, Agalsidase beta sowie Migalastat zugelassen. Der Wirkstoff Migalastat ist gemäß Fachinformation für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.

- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegt ein Beschluss des G-BA über die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet „Morbus Fabry“ für den Wirkstoff Migalastat (Beschlussdatum vom 15. Februar 2024) vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

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

Die aktuelle Evidenz zur Behandlung des Morbus Fabry bei Erwachsenen ist insgesamt limitiert. Im Rahmen der Evidenzrecherche konnte aufgrund des Fehlens von höherwertiger Evidenz lediglich eine spanische Leitlinie (Calderón Sandubete EJ et al., 2019) ergänzend berücksichtigt werden. Auf Basis der derzeit verfügbaren Evidenz und unter Berücksichtigung der Äußerungen der Fachgesellschaften wird zur Behandlung des Morbus Fabry eine Enzyersatztherapie (Agalsidase alfa oder Agalsidase beta) empfohlen. Als Alternative zur Enzyersatztherapie kann bei Patientinnen und Patienten mit einer auf die Behandlung ansprechenden Mutation der Wirkstoff Migalastat eine weitere Therapieoption darstellen.

Für den zu bewertenden Wirkstoff Pegunigalsidase alfa wird daher unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz und der Äußerungen der Fachgesellschaften für Erwachsene mit bestätigter Morbus-Fabry-Diagnose (α Galaktosidase-A-Mangel) eine Behandlung mit Agalsidase alfa oder Agalsidase beta oder Migalastat (nur für Patientinnen und Patienten mit einer auf die Behandlung ansprechenden Mutation) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellen unter Berücksichtigung der jeweiligen Zulassungen gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar.

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pegunigalsidase alfa wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose (Mangel an α -Galaktosidase) ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Die Studie BALANCE ist eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie, in der eine Behandlung mit Pegunigalsidase alfa gegenüber einer Behandlung mit einer Agalsidase beta verglichen wurde. Es wurden 78 erwachsene Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 18 - 60 Jahren mit einer bestätigten Morbus Fabry Diagnose eingeschlossen, die vor Studienbeginn bereits seit mindestens 1 Jahr mit Agalsidase beta behandelt wurden und einen linearen Abfall der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von mindestens 2 ml/min/1,73 m²/Jahr aufwiesen. Patientinnen und Patienten mit einer eGFR unter 40 ml/min/1,73 m² und therapienaive Patientinnen und Patienten waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf eine Behandlung mit Pegunigalsidase alfa (N = 53) oder die Fortführung der Therapie mit Agalsidase beta (N = 25), stratifiziert nach der Urinprotein/Kreatinin-Ratio-Kategorie zu Baseline (< 1 g/g vs. ≥ 1 g/g), randomisiert. Der Anteil von Patientinnen und Patienten mit Antikörpern gegen den jeweils verabreichten Wirkstoff war zu Studienbeginn in beiden Armen vergleichbar (Pegunigalsidase alfa: 34,6 % vs. Agalsidase beta: 32,0 %). Es liegen keine Angaben dazu vor, ob ein Präparatewechsel im Falle eines Wirkungsabfalls der Enzyersatztherapie geprüft wurde.

Nach einer Screeningphase von 1 Monat wurden die Patientinnen und Patienten 24 Monate behandelt. Der primäre Endpunkt der Studie war die jährliche Änderung der Nierenfunktion (eGFR-Slope). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Die Studie wurde im Zeitraum August 2016 bis Oktober 2021 in Europa und den USA durchgeführt.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer als Intention to treat (ITT)-Population bezeichnete Population weicht von der Population der randomisierten Patientinnen und Patienten (Pegunigalsidase alfa N = 53 vs. Agalsidase beta N = 25) ab und umfasst diejenigen Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Pegunigalsidase alfa N = 52 vs. Agalsidase beta N = 25).

Unsicherheiten der Studie

Der Anteil der Patientinnen und Patienten in der Studie BALANCE, die zu Baseline auf eine Prämedikation unter der Vortherapie mit Agalsidase beta eingestellt waren, beträgt 39 % im Interventionsarm und 60 % im Vergleichsarm. Nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation erfolgte für alle Patientinnen und Patienten innerhalb der ersten 3 Monate eine schrittweise Reduktion der bestehenden Prämedikation. In der Fachinformation von Pegunigalsidase alfa findet sich als Empfehlung für Patientinnen und Patienten, die von einer Behandlung mit Agalsidase alfa oder beta auf Pegunigalsidase alfa wechseln, die Aussage, dass in den ersten 3 Monaten (6 Infusionen) der Behandlung mit Pegunigalsidase alfa die Vorbehandlung beibehalten werden sollte, wobei diese je nach entsprechender Verträglichkeit des Patienten schrittweise abgesetzt werden kann.

Der pharmazeutische Unternehmer führt in seiner Stellungnahme aus, dass die Reduktion der Prämedikation in der Studie BALANCE unter laufender Berücksichtigung der patientenindividuellen Verträglichkeit erfolgte und eine Fortführung bzw. Wiederaufnahme bereits abgesetzter Prämedikation möglich war. Aus den Unterlagen und den Angaben im

Stellungnahmenverfahren geht jedoch nicht hervor, dass die Entscheidung zur Einleitung einer Reduktion in der Studie BALANCE patientenindividuell nach entsprechender Verträglichkeit geprüft wurde. Es ist daher weiterhin unklar, ob durch die Reduktion der Prämedikation bei der 2. Infusion bereits bei einem relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten infusionsbedingte Reaktionen aufgetreten sind.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Es traten keine Todesfälle im Studienverlauf auf.

Morbidität

Änderung der Nierenfunktion (eGFR Slope)

Eine Änderung der Nierenfunktion anhand der glomerulären Filtrationsrate ist nicht per se patientenrelevant. Unter Berücksichtigung der hohen medianen eGFR-Ausgangswerte von 73,45 ml/min/1,73m² im Interventions- bzw. 74,85 ml/min/1,73m² im Vergleichsarm und der in der Studie gemessenen geringen Änderung der Nierenfunktion (mediane Änderung pro Jahr von ca. -2,5 bzw. -2,2 ml/min/1,73 m²) ist nicht davon auszugehen, dass der Endpunkt für den Großteil der betroffenen Patientinnen und Patienten eine spürbare Verschlechterung der Nierenfunktion abbildet. Der Endpunkt Änderung der Nierenfunktion (eGFR Slope) wird vorliegend daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Kombinierter Endpunkt zur klinischen Morbidität des Morbus Fabry

Der kombinierte Endpunkt zur klinischen Morbidität umfasst folgende Komponenten: renale Morbidität, kardiale Morbidität, zerebrovaskuläre Morbidität und Tod ohne kardiale Ursache. Unter den jeweiligen Komponenten wurden Ereignisse erfasst, die entweder im Rahmen der UE-Erhebung oder aus den in der Datenbank hinterlegten klinischen Informationen durch einen klinischen Monitor als relevant eingestuft wurden. Die Operationalisierung der Komponenten ist nicht vollständig nachvollziehbar, darüber hinaus umfassen einzelne Ereignisse der jeweiligen Komponenten nicht unmittelbar patientenrelevante Ereignisse. Der kombinierte Endpunkt zur klinischen Morbidität des Morbus Fabry sowie seine Einzelkomponenten werden daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Symptomatik erhoben mit dem Mainz Severity Score Index (MSSI)

Das krankheitsspezifische Instrument MSSI umfasst die 4 Domänen allgemeine Symptome, renale Symptome, neurologische Symptome sowie kardiovaskuläre Symptome. Ärztinnen und Ärzte prüfen dabei das Vorliegen bestimmter Symptome, welche beim Vorhandensein einen definierten Punktwert zugeordnet bekommen. Der Gesamtscore wird aus der Summe der Punktzahl errechnet und reicht von 0 bis 76, wobei höhere Punktwerte eine stärkere Symptomatik bedeuten. Eine Einteilung in die unterschiedlichen Schweregrade erfolgt anhand der erreichten Punktwerte in mild (0 bis 19 Punkte), moderat (20 bis 40 Punkte) und schwer (> 40 Punkte).

In der vorliegenden Operationalisierung ist nicht bei jedem Symptom nachvollziehbar, bei welchen Ereignissen dieses als vorhanden gewertet wird. Darüber hinaus bleibt unklar, ob die unterschiedlich starke Bepunktung der einzelnen Symptome, die auf Experteneinschätzungen beruht, adäquat ist. Zudem enthält der MSSI einige Komponenten, wie beispielsweise Auffälligkeiten im Elektrokardiogramm, die nicht unmittelbar patientenrelevant sind. Eine Validierung liegt zwar für den Gesamtscore, nicht jedoch für die Einzeldomänen vor. Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten werden die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik, erhoben über den MSSI, nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Schmerz

Der Endpunkt Schmerz wurde anhand des Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) erhoben. Berücksichtigt werden der von Patientinnen und Patienten empfundene stärkste Schmerz (Item 3), welcher für Patientinnen und Patienten eine besondere Bedeutung hat, und die Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g). Die durchschnittliche Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6) wird vorliegend nur ergänzend dargestellt, da ansonsten die Ergebnisse des Items 3 doppelt berücksichtigt würden. Der pharmazeutische Unternehmer legt für diese Endpunkte Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite (0 bis 10) zu Woche 104 vor. Eine Veränderung um $\geq 1,5$ Punkte wird als klinisch relevante Veränderung angesehen.

Für die Endpunkte stärkste Schmerz und Beeinträchtigung durch Schmerz zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Die VAS des EQ-5D ist eine visuelle Analogskala von 0 bis 100, auf der die Patientinnen und Patienten ihren Gesundheitszustand einschätzen. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand. Für den Endpunkt legt der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 104 vor (Skalenspannweite 0 bis 100).

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben anhand der VAS des EQ-5D, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

Es liegen keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

Nebenwirkungen

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen zu den Nebenwirkungen vor, die jegliche unerwünschten Ereignisse (UEs) unabhängig von den Symptomen der Erkrankung bzw. Nebenwirkungen der Studienmedikation beinhalten, sowie Auswertungen zu Nebenwirkungen ohne krankheitsbezogene Ereignisse. Für die Nutzenbewertung werden die Auswertungen zu den Nebenwirkungen, die jegliche unerwünschten Ereignisse (UEs) enthalten, berücksichtigt.

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Infusionsbedingte Reaktionen

Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten bei der Reduktion der vor der Studienteilnahme bestehenden Prämedikation zur Vermeidung infusionsbedingter Reaktionen ist nicht auszuschließen, dass die aufgetretenen Ereignisse maßgeblich durch den gemäß Studienprotokoll festgelegten Ausschleichversuch der vor Studieneinschluss bestehenden Prämedikation beeinflusst wurden.

Unabhängig von dieser Unsicherheit sind die vom pharmazeutischen Unternehmer für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Auswertungen aus weiteren Gründen nicht geeignet. Die Interpretation der Ergebnisse ist grundsätzlich bereits eingeschränkt, da für die Einschätzung der Prüferärztinnen und -ärzte, ob ein UE als infusionsbedingtes UE einzuordnen ist, in der Studie BALANCE keine konkreten Kriterien vorgegeben waren. Die für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevanten Auswertungen zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 infusionsbedingten Reaktion können aufgrund der genannten Unsicherheiten daher nicht berücksichtigt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer zieht zudem primär Auswertungen zur Anzahl und Rate an infusionsbedingten Reaktionen für die Ableitung des Zusatznutzens heran. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer zudem Auswertungen zur Rate der infusionsbedingten Reaktionen für Teilpopulationen und Auswertungen zu den kumulierten Anzahlen an infusionsbedingten Reaktionen vorgelegt. Die genannten Auswertungen, die rekurrente Ereignisse berücksichtigen, liegen jedoch nur selektiv für das UE infusionsbedingte Reaktionen vor. Zudem gehen in diese Auswertungen Patientinnen und Patienten, die mehr als 1 infusionsbedingte Reaktion hatten, mehrfach ein, so dass einzelne Patientinnen und Patienten mit häufig wiederkehrenden Reaktionen einen relevanten Anteil der Ereignisse ausmachen könnten. Die Auswertungen zur Anzahl und Rate an infusionsbedingten Reaktionen sind daher ebenfalls nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen liegen somit keine geeigneten Daten vor.

Brustkorbschmerz (SUEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs)

Für die Endpunkte Brustkorbschmerz (SUEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pegunigalsidase alfa. Aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse (2 Ereignisse im Endpunkt Brustkorbschmerz und 3 Ereignisse im Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) und der bestehenden Unsicherheiten der Studie BALANCE werden diese Effekte jedoch nicht als ausreichend angesehen, um insgesamt einen Zusatznutzen für Pegunigalsidase alfa im Vergleich zu Agalsidase beta abzuleiten.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pegunigalsidase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden Ergebnisse der RCT-Studie BALANCE (Vergleich gegenüber einer Behandlung mit Agalsidase beta) für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vorgelegt. Im Verlauf der Studie traten keine Todesfälle auf, für die Kategorie der Mortalität lassen sich daher keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten. In der Kategorie Morbidität konnten die Endpunkte Schmerz und der Gesundheitszustand mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D berücksichtigt werden. Für diese Endpunkte zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen für Pegunigalsidase alfa ist daher in der Kategorie Morbidität nicht belegt. Für die Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Daten vorgelegt, ein Zusatznutzen lässt sich daher nicht ableiten. In der Kategorie Nebenwirkungen kann ebenfalls kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Pegunigalsidase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie daher nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Elfabrio mit dem Wirkstoff Pegunigalsidase alfa. Pegunigalsidase alfa ist zugelassen für eine langfristige Enzymersatztherapie bei erwachsenen Patienten mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose (Mangel an α -Galaktosidase).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Behandlung mit Agalsidase alfa oder Agalsidase beta oder Migalastat (nur für Patientinnen und Patienten mit einer auf die Behandlung ansprechenden Mutation) bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pegunigalsidase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden Ergebnisse der RCT-Studie BALANCE (Vergleich gegenüber einer Behandlung mit Agalsidase beta) für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vorgelegt. Im Verlauf der Studie traten keine Todesfälle auf, für die Kategorie der Mortalität lassen sich daher keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten. In der Kategorie Morbidität konnten die Endpunkte Schmerz und der Gesundheitszustand mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D berücksichtigt werden. Für diese Endpunkte zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen für Pegunigalsidase alfa ist daher in der Kategorie Morbidität nicht belegt. Für die Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Daten vorgelegt, ein Zusatznutzen lässt sich daher nicht ableiten. In der Kategorie Nebenwirkungen kann ebenfalls kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Pegunigalsidase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie daher nicht belegt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zu Grunde gelegt.

Die Patientenzahlen sind mit Unsicherheiten behaftet, da die Studien, die der Unter- und Obergrenze zugrunde gelegt wurden, eine stark eingeschränkte Aktualität (Daten von 1981 bis 2011) aufweisen und die Übertragbarkeit der berechneten Geburtsprävalenz auf Deutschland vor dem Hintergrund der Varianz in den verwendeten internationalen Publikationen fraglich ist.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Elfabrio (Wirkstoff: Pegunigalsidase alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. November 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elfabrio-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pegunigalsidase alfa muss durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2024).

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

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

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht bei Erwachsenen 77,7 kg).²

Behandlungsdauer:

² Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pegunigalsidase alfa	kontinuierlich 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Agalsidase alfa oder Agalsidase beta oder Migalastat				
Agalsidase alfa	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Agalsidase beta	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Migalastat	kontinuierlich 1 x alle 2 Tage	182,5	1	182,5

Verbrauch:

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

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, aufgerundet.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pegunigalsidase alfa	1 mg / kg =77,7 mg	77,7 mg	4 x 20 mg	26,1	104,4 x 20 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Agalsidase alfa oder Agalsidase beta oder Migalastat					
Agalsidase alfa	0,2 mg / kg = 15,5 mg	15,5 mg	5 x 3,5 mg	26,1	130,5 x 3,5 mg
Agalsidase beta	1 mg / kg = 77,7 mg	77,7 mg	2 x 35 mg + 2 x 5 mg	26,1	52,2 x 35 mg + 52,2 x 5 mg
Migalastat	123 mg	1 x 123 mg	1 x 123 mg	182,5	182,5 x 123 mg

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufschlagpreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pegunigalsidase alfa 20 mg	10 KII	36 287,47 €	2,00 €	2 071,79 €	34 213,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Agalsidase alfa 3,5 mg	10 IFK	28 586,41 €	2,00 €	1 629,28 €	26 955,13 €
Agalsidase beta 35 mg	10 PKI	56 929,96 €	2,00 €	3 250,69 €	53 677,27 €
Agalsidase beta 5 mg	5 PKI	4 076,08 €	2,00 €	232,19 €	3 841,89 €
Migalastat hydrochlorid 123 mg	14 HKP	18 768,88 €	2,00 €	0,00 €	18 766,88 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; KII = Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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

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

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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

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

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

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

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

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

Kombinationspartner

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

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

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut

Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

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

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

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

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

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

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

Ausnahme von der Benennung

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

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

Rechtswirkungen der Benennung

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

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

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit bestätigter Morbus-Fabry-Diagnose (α Galaktosidase-A-Mangel)

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Pegunigalsidase alfa (Elfabrio); Elfabrio 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Mai 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Oktober 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 20. September 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pegunigalsidase alfa beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. September 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Pegunigalsidase alfa beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 22. Dezember 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Februar 2024 statt.

Mit Schreiben vom 5. Februar 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung unter Berücksichtigung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 1. März 2024 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. März 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. März 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Oktober 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. Januar 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Februar 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	13. Februar 2024; 05. März 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

Unterausschuss Arzneimittel	12. März 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. März 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 21. März 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken