

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)

Efgartigimod alfa (Neubewertung eines Orphan Drugs nach
Überschreitung der 30 Mio. Euro-Grenze (Myasthenia gravis,
AChR-Antikörper+))

Vom 19. September 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 Efgartigimod alfa (Vyvgart) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	11
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	12
2.4	Therapiekosten	13
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	16
3.	Bürokratiekostenermittlung	19
4.	Verfahrensablauf	19

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel 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

Der Wirkstoff Efgartigimod alfa (Vyvgart) wurde am 1. September 2022 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Vyvgart zur Behandlung der Myasthenia gravis ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 16. Februar 2023 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Efgartigimod alfa im Anwendungsgebiet „Vyvgart wird zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG) angewendet, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper positiv sind.“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag

von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 Verfahrensordnung (VerfO) zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 21. Dezember 2023 aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von Juli 2022 bis Juni 2023 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 1. April 2024 aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 28. März 2024 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 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 Efgartigimod 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 vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Efgartigimod 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 Efgartigimod alfa (Vyvgart) gemäß Fachinformation

Vyvgart wird zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG) angewendet, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper positiv sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.09.2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardtherapie in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Efgartigimod alfa als Zusatztherapie zu einer Standardtherapie:

- Eculizumab (nur für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Ravulizumab

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

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

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

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

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

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

Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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

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

- Zu 1. Zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis (gMG) sind die Wirkstoffe Azathioprin, Distigmin, Neostigmin, Pyridostigmin, sowie die Glukokortikoide Prednisolon und Prednison zugelassen. Spezifisch bei Anti-AChR-positiver gMG sind neben Efgartigimod alfa zudem die Wirkstoffe Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten), Ravulizumab, Rozanolixizumab und Zilocuplan zugelassen.
- zu 2. Zur Behandlung der gMG kommt als nicht-medikamentöse Behandlung eine Thymektomie in Betracht.
- zu 3. Für das Anwendungsgebiet der generalisierten Myasthenia gravis liegen Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu Ravulizumab vom 20. April 2023 sowie Rozanolixizumab und Zilucoplan jeweils vom 15. August 2024 vor.

Außerdem liegen Beschlüsse zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie, Teil A) von Mycophenolat Mofetil für die „Langzeittherapie bei generalisierter Myasthenia gravis bei Therapieresistenz unter Behandlung mit den zugelassenen Substanzen oder bei Azathioprin-Unverträglichkeit“ und von intravenösen Immunglobulinen bei „myasthenen Krisen/schweren Exazerbationen“ 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.

Insgesamt ist die identifizierte Evidenz im Anwendungsgebiet stark limitiert. Der vorliegende Evidenzkörper umfasst drei systematische Reviews und zwei ergänzend dargestellte Leitlinien, unter anderem die deutsche S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome“².

Empfehlungen der genannten Leitlinien beinhalten für Patientinnen und Patienten mit Anti-AChR-Antikörper-positiver gMG Cholinesterase-Inhibitoren und Immunsuppressiva (Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin A, Methotrexat und Tacrolimus), die Thymektomie, Komplementinhibitoren (Eculizumab, Ravulizumab), einen Inhibitor des neonatalen Fc-Rezeptors (Efgartigimod alfa) und einen CD-20 Antikörper (Rituximab). Darüber hinaus können intravenöse Immunglobuline sowie Plasmapherese/Immunabsorption bei Versagen der vorher genannten Optionen zum Einsatz kommen.

² Wiendl H., Meisel A. et al., Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie, 2022, DGN, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 25.06.2024)

Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin A, Methotrexat, Tacrolimus, Rituximab und intravenöse Immunglobuline sind nicht für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen. Nach Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie sind jedoch Mycophenolat Mofetil bei Therapieresistenz unter Behandlung mit den zugelassenen Substanzen oder bei Azathioprin-Unverträglichkeit, sowie intravenöse Immunglobuline bei myasthenen Krisen/schweren Exazerbationen erstattungsfähig.

Entsprechend der aktuellen S2k-Leitlinie werden die Therapieentscheidungen insbesondere in Abhängigkeit der Erkrankungsaktivität und Erkrankungsschwere getroffen. Die entsprechende Einteilung in mild/moderate versus (hoch-)aktive gMG sollte anhand des Schweregrads der klinischen Symptomatik, ihrer Dauer und Rückbildungstendenz sowie der klinischen Residuen und des Vorhandenseins bzw. der Zahl krisenhafter Verschlechterungen/Krisen erfolgen. Die therapierefraktäre gMG wird unter der (hoch-)aktiven Erkrankung subsummiert und wird somit bei den Behandlungsempfehlungen der S2k-Leitlinie nicht separat adressiert.

Unter einer „Standardtherapie“, wie sie im zugelassenen Anwendungsgebiet von Efgartigimod alfa benannt wird, wird seitens des G-BA eine Therapie aus Cholinesterase-Inhibitoren und/oder einer immunsuppressiven Basistherapie (Kortikosteroide und nichtsteroidale Immunsuppressiva) verstanden. Diese Standardtherapie kommt laut S2k-Leitlinie bei einer milden oder moderaten Krankheitsaktivität/-schwere infrage. Eine Zusatztherapie zur Standardbehandlung bei Anti-AChR-Antikörper-positiver gMG wird bei einer aktiven oder hochaktiven gMG empfohlen. Diese Zusatztherapie wird insbesondere als Eskalationstherapie nach Versagen auf die Standardtherapie eingesetzt, kann jedoch bei hochaktiven Krankheitsverläufen auch eine frühzeitige Behandlungsoption darstellen. Als Wirkstoffe erster Wahl werden Eculizumab, Efgartigimod alfa, Ravulizumab und Rituximab genannt.

Rituximab ist, wie bereits beschrieben, nicht für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen und spielt keine wesentliche Rolle in der aktuellen deutschen Versorgungssituation.

Für den Wirkstoff Ravulizumab ist mit Beschluss vom 20. April 2023 ein Zusatznutzen nicht belegt.

Die Zulassung von Eculizumab ist auf die Behandlung therapierefraktärer Patientinnen und Patienten beschränkt und kommt somit nur für eine Teilpopulation des Anwendungsgebietes infrage.

Bei den ebenso zur Zusatztherapie zur Standardbehandlung zugelassenen Wirkstoffen Rozanolixizumab und Zilucoplan handelt es sich um neue Behandlungsoptionen, die erst vor Kurzem für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen wurden. Für den Wirkstoff Zilucoplan konnte mit Beschluss vom 15. August 2024 kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden. Zeitgleich wurde im Rahmen einer Orphan Drug-Bewertung des Wirkstoffs Rozanolixizumab für Personen mit Anti-AChR-Antikörper-positiver gMG ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Aufgrund der erst kürzlich erfolgten Zulassung dieser Wirkstoffe lässt sich deren Stellenwert im klinischen Versorgungsalltag jedoch nicht abschließend beurteilen. Daher werden die beiden Wirkstoffe Rozanolixizumab und Zilucoplan nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Intravenöse Immunglobuline sowie eine Plasmapherese oder Immunabsorption werden erst bei Versagen der genannten Therapieoptionen bzw. als Therapie einer

myasthenen Krise empfohlen. Somit bilden diese Optionen eine andere Therapiesituation als das Anwendungsgebiet von Efgartigimod alfa ab.

Auch wenn die akute Behandlung myasthener Krisen und/oder Exazerbationen nicht konkret vom Anwendungsgebiet umfasst sind, ist im Rahmen einer Studie sicherzustellen, dass eine myasthene Krise und/oder krisenhafte Verschlechterungen optimal behandelt werden.

Neben den medikamentösen Behandlungsoptionen hat auch die Thymektomie einen hohen Stellenwert in der Therapie der Anti-AChR-Antikörper-positiven gMG. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass bei Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Efgartigimod alfa angezeigt ist, entweder eine Thymektomie nicht in Frage kommt oder diese bereits durchgeführt wurde.

In der Gesamtschau werden Eculizumab (nur für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Ravulizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

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 Efgartigimod alfa wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardtherapie in Frage kommen, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für Erwachsene mit Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis (gMG), die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardtherapie in Frage kommen, liegen keine direkt vergleichenden Studien von Efgartigimod alfa gegenüber Eculizumab oder Ravulizumab vor. Der pharmazeutische Unternehmer stellt daher im Dossier zwei adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher über den Brückenkomparator Placebo dar. Für die Interventionsseite wird die Studie ADAPT (ARGX-113-1704) und auf der Vergleichsseite für Ravulizumab die Studie CHAMPION (ALXN1210-MG-306) und für Eculizumab bei refraktären Personen mit gMG die Studie REGAIN (ECU-MG-301) vorgelegt.

Studie ADAPT

Bei der Studie ADAPT handelt es sich um eine multizentrische, doppelt verblindete, randomisierte kontrollierte Studie über 26 Wochen, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Efgartigimod alfa mit Placebo - jeweils in Kombination mit der Standardtherapie - verglichen wurde.

In die Studie ADAPT wurden Erwachsene mit gMG eingeschlossen, die eine Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)-Klassifizierung II bis IV aufwiesen. Die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mussten bei stabil eingestellter Standardtherapie weiterhin krankheitsspezifische Symptome aufweisen (*Myasthenia gravis - activities of daily living* (MG-ADL)-Score ≥ 5 Punkte, mehr als 50 % des Scores durch nicht-okuläre Symptome).

Die Studienpopulation der ADAPT-Studie (n = 167) umfasst sowohl Patientinnen und Patienten mit positivem als auch negativem Anti-AChR-Antikörper-Status. Entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Efgartigimod alfa legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Auswertungen zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit positivem Anti-AChR-Antikörper-Status vor. Die in die ADAPT-Studie eingeschlossenen Personen erhielten entweder Placebo (n = 64 Anti-AChR-Antikörper-positiv) oder Efgartigimod alfa (n = 65 Anti-AChR-Antikörper-positiv) über mindestens einen und je nach individuellem Ansprechen bis zu drei Behandlungszyklen.

Erlitten die Patientinnen und Patienten im Studienverlauf eine klinische Verschlechterung, war die Gabe einer Notfalltherapie zwar möglich, führte jedoch zum Abbruch der Studienmedikation.

Ein Behandlungszyklus setzte sich aus einer 3-wöchigen Behandlungsphase und einer 5-wöchigen Follow up-Periode zusammen. Ein erneuter Behandlungszyklus wurde in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen der Patientin oder des Patienten initiiert. Bedingung für einen weiteren Zyklus war der Verlust der Response, im Falle einer Response im vorherigen Zyklus, und ein MG-ADL-Score von ≥ 5 Punkten, wobei mehr als 50 % des Gesamt-Scores auf nicht-okuläre Symptome zurückzuführen sein mussten.

Zudem musste ein erneuter Behandlungszyklus spätestens an Tag 127 begonnen werden, um noch innerhalb der 26-wöchigen Studienphase abgeschlossen werden zu können. Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die einen weiteren Behandlungszyklus nach Tag 127 benötigten, mussten vorzeitig in die einarmige Extensionsstudie ADAPT+ (ARGX-113-1705) übertreten. Alle Patientinnen und Patienten, die die Beobachtung im Rahmen der Studie nach Woche 26 beendet haben, konnten ebenfalls in die Studie ADAPT+ übertreten.

Auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Angaben ist unklar, welcher Anteil der Patientinnen und Patienten aufgrund der Notwendigkeit eines erneuten Behandlungszyklus nach Tag 127 vorzeitig in die Extensionsstudie übergang und welcher Anteil erst nach Abschluss der maximal vorgesehenen Behandlungs- und Beobachtungsdauer von 26 Wochen. Da jedoch die Beobachtungsdauer in beiden Studienarmen im Median lediglich bei 142 Tagen (20,3 Wochen) lag, ist davon auszugehen, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten bereits vor Abschluss der maximal vorgesehenen Behandlungs- und Beobachtungsdauer in die Extensionsstudie übergegangen sein muss.

Der primäre Endpunkt der Studie ADAPT war die Reduktion des MG-ADL-Scores nach dem 1. Behandlungszyklus im Vergleich zu Zyklusbeginn.

Studie CHAMPION

Bei der Studie CHAMPION handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase 3-Studie, in der Ravulizumab gegenüber Placebo - jeweils ggf. zusätzlich zur bestehenden Standardtherapie - über 26 Wochen untersucht wurde.

Eingeschlossen wurden 175 Erwachsene mit einer MGFA Klassifikation von II bis IV, einem positivem Anti-AChR-Antikörper-Status, sowie einem MG-ADL-Score von ≥ 6 Punkte bei Studienbeginn.

Die Behandlung erfolgte durch Gabe einer Initialdosis von Ravulizumab oder Placebo an Tag 1, gefolgt von einer Erhaltungsdosis alle 8 Wochen ab Tag 15. Erlitten die Patientinnen und Patienten im Studienverlauf eine klinische Verschlechterung, war die Gabe einer Notfalltherapie im Ermessen der Prüffärztin oder des Prüffarztes möglich.

Der primäre Endpunkt war die Veränderung im MG-ADL zu Woche 26 im Vergleich zu Studienbeginn.

Studie REGAIN

Bei der Studie REGAIN handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, Phase 3-Studie, in der Eculizumab gegenüber Placebo – jeweils ggf. zusätzlich zu einer Standardbehandlung – über 26 Wochen untersucht wurde.

In die Studie wurden 126 Erwachsene mit refraktärer Anti-AChR-Antikörper-positiver gMG gravis eingeschlossen, die eine MGFA-Klassifizierung II bis IV zum Zeitpunkt des Screenings und einen MG-ADL-Score ≥ 6 zu Studienbeginn aufwiesen. Eine refraktäre Erkrankung war wie folgt definiert: I) fehlgeschlagene Behandlung über ≥ 1 Jahr mit ≥ 2 Immunsuppressiva (Kortikosteroide und nichtsteroidale Immunsuppressiva), d. h. anhaltende Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens trotz Immunsuppressiva oder II) ≥ 1 fehlgeschlagene Behandlung mit Immunsuppressiva und chronische Plasmapherese / chronischer Plasmaaustausch oder chronische Gabe von intravenösen Immunglobulinen innerhalb der letzten 12 Monate.

Die Behandlung erfolgte durch Gabe einer Initialdosis von Placebo oder Eculizumab, gefolgt von einer Erhaltungsdosis alle 2 Wochen. Erlitten die Patientinnen und Patienten im Studienverlauf eine klinische Verschlechterung, war die Gabe einer Notfalltherapie nach ärztlichem Ermessen erlaubt.

Der primäre Endpunkt war die Veränderung im MG-ADL zu Woche 26 im Vergleich zu Studienbeginn.

Adjustierte indirekte Vergleiche

Zur Bewertung des Zusatznutzen von Efgartigimod alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus zwei separaten indirekten Vergleichen vor. Es handelt sich um adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher über den Brückenkompator Placebo von Efgartigimod alfa (Studie ADAPT) entweder mit Ravulizumab (Studie CHAMPION) oder mit Eculizumab (Studie REGAIN).

Unterschiede im Studiendesign und der Beobachtungsdauer

Aufgrund von Unterschieden im Studiendesign zusammen mit den Abweichungen in der Beobachtungsdauer lässt sich nicht ableiten, dass eine hinreichende Ähnlichkeit der Studie

ADAPT mit den Studien CHAMPION und REGAIN für einen jeweiligen indirekten Vergleich vorliegt.

Die Unterschiede im Studiendesign sind vor allem auf die verschiedenen Behandlungsstrategien zurückzuführen. In der Studie ADAPT erfolgte die Behandlung mit der Studienmedikation zyklisch in patientenindividuell unterschiedlichen Abständen. Der Fokus bei der Studienplanung lag daher auf der Beurteilung des Ansprechens zum Ende eines Zyklus im Vergleich zum Beginn des Zyklus und nicht auf der Bewertung des Ansprechens primär zum Studienende (Woche 26). Bei den Studien REGAIN und CHAMPION auf der Vergleichsseite des indirekten Vergleichs hingegen, bei denen eine kontinuierliche Therapie mit festgelegten Behandlungsintervallen durchgeführt wurde, war das Ansprechen zum Studienende primär von Bedeutung. Obgleich es grundsätzlich möglich ist, eine kontinuierliche und eine zyklische patientenindividuell-variable Behandlung miteinander zu vergleichen, war die Studie ADAPT nicht für eine derartige Fragestellung angelegt. Dies ist vorliegend vor allem deswegen von Bedeutung, da bei der zyklischen Therapie mit Efgartigimod alfa je nach Notwendigkeit mit einer stärkeren Fluktuation des Ansprechens im Studienverlauf zu rechnen ist, als bei einer stabilen, kontinuierlichen Behandlung mit Ravulizumab oder Eculizumab.

Durch die Möglichkeit des vorzeitigen Übertritts in die Extensionsstudie ADAPT+ (siehe weiter oben) unterscheidet sich die Studie ADAPT von den Studien auf der Vergleichsseite in den erzielten medianen Beobachtungsdauern. Die mediane Beobachtungsdauer in der Studie ADAPT beträgt lediglich 20 Wochen, während diese in den Studien REGAIN und CHAMPION bei 26 Wochen lag. Im Gegensatz zu den Studien auf der Vergleichsseite haben somit in der Studie ADAPT ein Großteil der Patientinnen und Patienten die randomisierte kontrollierte Studienphase vorzeitig beendet. Insbesondere vor dem Hintergrund der verschiedenen Behandlungsmodalitäten (zyklisch vs. kontinuierlich) und den daraus resultierenden unterschiedlichen Ansprechen im Studienverlauf, lässt sich bei dem Unterschied von 6 Wochen in der medianen Beobachtungsdauer nicht ableiten, dass eine hinreichende Ähnlichkeit der Studien in den beiden indirekten Vergleichen vorliegt.

Unterschiede in den Patientenpopulationen

Unabhängig von den Unterschieden im Studiendesign und den daraus resultierenden Unterschieden in Behandlungs- und Beobachtungsdauer zeigen sich auch in beiden indirekten Vergleichen Unterschiede zwischen den jeweils eingeschlossenen Patientenpopulationen.

Für den indirekten Vergleich von Efgartigimod alfa mit Eculizumab zieht der pharmazeutische Unternehmer auf der Vergleichsseite die Studienpopulation der Studie REGAIN heran, in die Personen mit refraktärer, Anti-AChR-Antikörper-positiver gMG eingeschlossen wurden. Auf der Interventionsseite bildet der pharmazeutische Unternehmer in Anlehnung an die Einschlusskriterien der Studie REGAIN eine Teilpopulation der Studie ADAPT, die dem refraktären Patientenkollektiv der Vergleichsstudie ausreichend ähneln soll. Die angewendeten Kriterien zur Bildung der Teilpopulation der Studie ADAPT weichen jedoch insbesondere dahin gehend von den Einschlusskriterien der Studie REGAIN ab, dass keine Kriterien bezüglich der Dauer der immunsuppressiven Vorbehandlung angelegt wurden.

Die Diskrepanz hinsichtlich der Definition therapierefraktärer Patientinnen und Patienten spiegelt sich unter anderem in den Begleitbehandlungen der in den Studien auf Interventions- und Vergleichsseite eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wider. In der Studie REGAIN war eine Notfalltherapie im Studienverlauf häufiger notwendig als in der Studie ADAPT. Es kann also nicht abgeleitet werden, dass die gebildete refraktäre Teilpopulation der Studie ADAPT ausreichend ähnlich mit der Studienpopulation der Studie REGAIN für einen indirekten Vergleich ist.

Auch im indirekten Vergleich von Efgartigimod alfa mit Ravulizumab zeigen sich wesentliche Unterschiede zwischen den auf Interventions- und Vergleichsseite eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. In die Studie CHAMPION wurden vorwiegend Personen eingeschlossen, die bei Auftreten der Erkrankung bereits älter als 50 Jahre waren (Late-onset MG, LOMG). In der Studie ADAPT Studie hingegen wurden sowohl Personen mit early onset MG (< 50 Jahre, EOMG) als auch mit LOMG eingeschlossen. Darüber hinaus lagen auch Unterschiede in der Häufigkeit einer Notfalltherapie im Studienverlauf vor.

Fazit

Die Studie ADAPT ist aufgrund des patientenindividuellen, zyklischen Behandlungsschemas verbunden mit dem frühzeitigen Übertritt der Patientinnen und Patienten in die Extensionsstudie ADAPT+ mit den Studien CHAMPION und REGAIN, die auf eine kontinuierliche Behandlung mit festgelegten Dosierungsintervallen und Beobachtung des Ansprechens zu Woche 26 ausgelegt waren, nicht vergleichbar. Zudem beträgt die mediane Beobachtungsdauer der Studie ADAPT lediglich 20 Wochen. Insbesondere vor dem Hintergrund der verschiedenen Behandlungsmodalitäten (zyklisch vs. kontinuierlich) und den daraus resultierenden unterschiedlichen Ansprechen im Studienverlauf, lässt sich bei dem vorliegenden Unterschied in den medianen Beobachtungsdauern nicht ableiten, dass eine hinreichende Ähnlichkeit der Studien in den beiden indirekten Vergleichen vorliegt.

Zudem kann auch nicht von einer ausreichenden Ähnlichkeit der in die Studien auf Interventions- und Vergleichsseite eingeschlossenen Patientenpopulationen ausgegangen werden.

In der Gesamtschau sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten indirekten Vergleiche daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Für Erwachsene mit Anti-AChR-Antikörper-positiver gMG, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardtherapie in Frage kommen, ist ein Zusatznutzen von Efgartigimod alfa somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Efgartigimod alfa aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. Euro Umsatzgrenze. Efgartigimod alfa wurde als Orphan Drug 22000 zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG), die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper positiv sind, zugelassen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Eculizumab (nur für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Ravulizumab bestimmt.

Da keine direkt vergleichenden Studien von Efgartigimod alfa gegenüber Eculizumab oder Ravulizumab vorliegen, stellt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier zwei adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher über den Brückenkomparator Placebo dar. Auf der Interventionsseite wird die Studie ADAPT und auf der Vergleichsseite für Ravulizumab die Studie CHAMPION sowie für Eculizumab die Studie REGAIN vorgelegt.

Die Studie ADAPT ist aufgrund des patientenindividuellen, zyklischen Behandlungsschemas verbunden mit dem frühzeitigen Übertritt der Patientinnen und Patienten in die Extensionsstudie ADAPT+ mit den Studien CHAMPION und REGAIN nicht vergleichbar. Letztere waren auf eine kontinuierliche Behandlung mit festgelegten Dosierungsintervallen und Beobachtung des Ansprechens zu Woche 26 ausgelegt.

Ein frühzeitiger Übertritt in die Studie ADAPT+ erfolgte, wenn ein neuer Behandlungszyklus nicht innerhalb der geplanten Studiendauer von 26 Wochen vollendet werden konnte. Dadurch beträgt die mediane Beobachtungsdauer der Studie ADAPT lediglich 20 Wochen. Die Beobachtungsdauer auf der Vergleichsseite lag hingegen bei 26 Wochen. Insbesondere vor dem Hintergrund der Unterschiede im Studiendesign, das heißt der Behandlung in Zyklen und in der Folge ein stark fluktuierendes Ansprechen im Verlauf der Studie ADAPT gegenüber kontinuierlicher Behandlung in der Studie CHAMPION bzw. REGAIN, lässt sich bei diesen Unterschieden in den medianen Beobachtungsdauern nicht ableiten, dass eine hinreichende Ähnlichkeit der Studien in den beiden indirekten Vergleichen vorliegt.

Zudem kann auch nicht von einer ausreichenden Ähnlichkeit der in die Studien auf Interventions- und Vergleichsseite eingeschlossenen Patientenpopulationen ausgegangen werden.

In der Gesamtschau sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten indirekten Vergleiche daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Für Erwachsene mit Anti-AChR-Antikörper-positiver gMG, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardtherapie in Frage kommen, ist der Zusatznutzen von Efgartigimod alfa somit 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 vorliegenden Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Insgesamt ist die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für die Untergrenze mit Unsicherheiten behaftet und für die Obergrenze überschätzt. Dies ergibt sich u. a. aus der Operationalisierung der Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere, welche ausschließlich unter Berücksichtigung der MGFA-Klassen II bis IV mit Bezug auf den höchsten, jemals im Krankheitsverlauf erreichten Schweregrad erfolgte. Dennoch ist eine Anzahl eher im unteren Bereich der angegebenen Spanne als derzeit plausibelste Schätzung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet anzusehen.

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 Vyvgart (Wirkstoff: Efgartigimod alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Juni 2024):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Efgartigimod alfa müssen durch in der Therapie mit neuromuskulären Erkrankungen erfahrenen Ärztinnen und Ärzten erfolgen.

2.4 Therapiekosten

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

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.

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.

Erwachsene mit Anti-Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie in Frage kommen

Behandlungsdauer:

Es wurden die in den Fachinformationen empfohlene Dosierung als Berechnungsgrundlage herangezogen. Ein Behandlungszyklus von Efgartigimod alfa dauert 4 Wochen. Weitere Behandlungszyklen werden patientenindividuell entsprechend der klinischen Beurteilung und frühestens 7 Wochen nach der ersten Infusion durchgeführt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Efgartigimod alfa	1 x alle 7 Tage pro 4 Wochen-Zyklus	1 – 7,4	4	4 - 29,6
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Ravulizumab				
Eculizumab	kontinuierlich, 1 x alle 12-16 Tage	22,8 - 30,4	1	22,8 - 30,4
Ravulizumab	kontinuierlich, 1 x alle 56 Tage	6,5	1	6,5

Verbrauch:

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

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“³ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg).

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					
Efgartigimod alfa	1000 mg	1000 mg	1 x 1000 mg	4,0 - 29,6	4,0 - 29,6 x 1000 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Ravulizumab					
Eculizumab	1200 mg	1200 mg	4 x 300 mg	22,8 - 30,4	91,2 -121,6 x 300 mg
Ravulizumab	3300 mg	3300 mg	3 x 1100 mg	6,5	19,5 x 1100 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 § 130a 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.

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Efgartigimod alfa 1000 mg	1 ILO	17 710,60 €	2,00 €	1 008,16 €	16 700,44 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eculizumab 300 mg	1 IFK	5 877,85 €	2,00 €	335,09 €	5 540,76 €
Ravulizumab 1100 mg	1 IFK	18 004,15 €	2,00 €	1 027,63 €	16 974,52 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. September 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.

Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern

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

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

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

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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

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

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

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

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

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

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

Kombinationspartner

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

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

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

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

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall,

dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

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

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

Benennung

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

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

Ausnahme von der Benennung

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

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

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der

Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 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 Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardtherapie in Frage kommen

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 Efgartigimod alfa (Vyvgart); Vyvgart 1 000 mg Injektionslösung; Stand: Mai 2024

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. November 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 28. März 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Efgartigimod alfa beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. April 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Efgartigimod alfa beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Juni 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche

Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 5. August 2024 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. September 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. September 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. November 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Juli 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. August 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. August 2024 4. September 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Juni 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. September 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 19. September 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken