

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)
Anifrolumab (Systemischer Lupus erythematodes)

Vom 6. Oktober 2022

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 Anifrolumab (Saphnelo) gemäß Fachinformation | 3 |
| 2.1.2 | Zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 3 |
| 2.1.3 | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | 5 |
| 2.1.4 | Kurzfassung der Bewertung..... | 7 |
| 2.2 | Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen | 9 |
| 2.3 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 9 |
| 2.4 | Therapiekosten | 9 |
| 3. | Bürokratiekostenermittlung | 13 |
| 4. | Verfahrensablauf | 13 |

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 gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Anifrolumab ist der 1. April 2022. 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 24. März 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2022 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 Anifrolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung

und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen 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 Anifrolumab 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 Anifrolumab (Saphnelo) gemäß Fachinformation

Saphnelo ist indiziert als Add-on-Therapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.09.2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Anifrolumab als Zusatztherapie:

- Belimumab

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

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

- zu 1. Zur Behandlung des systemischen Lupus erythematodes (SLE) kommen als im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel nicht steroidale Antirheumatika (NSAIDs) (u.a. Ibuprofen, Indometacin), systemische Glukokortikoide, Azathioprin, Antimalaria-Wirkstoffe (Chloroquin und Hydroxychloroquin) und Belimumab infrage.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist in dem Anwendungsgebiet nicht angezeigt.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:
Belimumab (Beschluss nach § 35a SGB V vom 02.08.2012)
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

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

Die Evidenzrecherche ergab, dass zum jetzigen Zeitpunkt kein einheitlicher Therapiealgorithmus existiert. Patienten mit SLE werden patientenindividuell unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der potentiellen Vortherapie und der vorherrschenden Krankheitsaktivität therapiert.

Patienten werden in der Regel zunächst auf eine optimierte Behandlung mit Glukokortikoiden, Antimalariamitteln (Hydroxychloroquin und Chloroquin) und zur symptomatischen Behandlung auf NSAID eingestellt. Bei unzureichendem Ansprechen auf Glukokortikoide kommen Immunsuppressiva (wie Azathioprin) zum Einsatz. Bei anhaltender hoher Krankheitsaktivität (z.B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) trotz Standardtherapie, ist Belimumab als Zusatztherapie indiziert. Bei Versagen der Standardtherapie bzw. konventionellen Therapie (Hydroxychloroquin, Chloroquin, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs), Glukokortikoide, Azathioprin) soll demnach Belimumab zur Anwendung kommen.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie entsprechend des Wortlautes der deutschen Zulassung „zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten“ als patientenindividuelle Standardtherapie bestimmt. Nach Inverkehrbringen des Produktes wurde aufgrund der

abweichenden englischen Formulierung der Originalzulassung „for the treatment of adult patients with moderate to severe, active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (SLE), despite standard therapy“ die zuständige nationale Zulassungsbehörde (PEI) kontaktiert. Unter Berücksichtigung des EPAR und der Rückmeldung des PEI geht eindeutig hervor, dass die vorliegende Therapiesituation sich auf ein Versagen der Standardtherapie bezieht und damit in der Therapielinie analog zum Anwendungsgebiet von Belimumab einzuschätzen ist.

Da es sich im geplanten Anwendungsgebiet ausschließlich um Patient:innen handelt, die einen aktiven SLE trotz Standardtherapie aufweisen, wird Belimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. In dieser therapeutischen Situation ist eine Fortführung einer unzureichenden Therapie nicht sachgerecht und entspricht demnach nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Belimumab wird zusätzlich zu einer Standardtherapie gegeben. Grundsätzlich wird vorausgesetzt, dass die Möglichkeit einer patientenindividuellen Standardtherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität bei allen Patientinnen und Patienten zum Einsatz kommt. Hierfür kommen folgende Wirkstoffe in Frage: Hydroxychloroquin, Chloroquin, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs), Glukokortikoide und Azathioprin.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Anifrolumab wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematosus (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für Erwachsene mit chronischem, moderatem bis schwerem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematosus (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten, liegen keine direkt vergleichenden Studien von Anifrolumab gegenüber Belimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie vor. Der pharmazeutische Unternehmer legt daher drei adjustierte indirekte Vergleiche über den Brückenkomparator Placebo + Standardtherapie vor. Für Anifrolumab zieht er die Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE heran. Auf Seiten der Vergleichstherapie Belimumab schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studien BLISS-52 und BLISS-76 ein.

Bei den Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE handelt es sich um zulassungsbegründende, doppelblinde, randomisierte Studien mit 52-wöchiger Behandlungsdauer zum Vergleich von Anifrolumab als Add-on-Therapie zur Standardtherapie mit Placebo + Standardtherapie bei Erwachsenen mit chronischem, moderatem bis schwerem Autoantikörper-positivem SLE nach ACR-Kriterien² unter stabiler Vortherapie. Die Einschlusskriterien zum Screening waren ein

² American College of Rheumatology

SLEDAI-2K-Score³ ≥ 6 , ein „klinischer“ SLEDAI-2K-Score ≥ 4 , eine BILAG-2004⁴ A-Bewertung in ≥ 1 Organsystem oder BILAG-2004 B-Bewertung in ≥ 2 Organsystemen, sowie ein PGA⁵ $\geq 1,0$. Die Vortherapie bestand aus mindestens einem Präparat oder einer Kombination aus Antimalariamittel, Immunsuppressiva oder oralen Kortikosteroiden.

Die Studien BLISS-52 und BLISS-76 sind zulassungsbegründende, doppelblinde, randomisierte Studien mit 52-wöchiger bzw. 76-wöchiger Behandlungsdauer zum Vergleich von Belimumab als Zusatztherapie zur Standardtherapie bei Erwachsenen mit SLE nach ACR-Kriterien. Die Einschlusskriterien zum Screening waren ein SELENA-SLEDAI-Score⁶ ≥ 6 , positive antinukleäre und/oder Anti-dsDNA-Antikörper zu 2 unterschiedlichen Zeitpunkten und eine stabile Basistherapie ≥ 30 Tagen vor Randomisierung.

Der pharmazeutische Unternehmer legt insgesamt drei adjustierte indirekte Vergleiche vor, die auf der Interventions- sowie Vergleichsseite dieselben Studien umfassen, sich aber in den jeweils eingehenden Studienpopulationen unterscheiden.

Beim ersten adjustierten indirekten Vergleich zieht der pharmazeutische Unternehmer jeweils die Gesamtpopulationen der Studien mit Anifrolumab (Metaanalyse der Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE) und der Studien mit Belimumab (Metaanalyse der Studien BLISS-52 und BLISS-76) heran. Die Gesamtpopulation der Belimumab-Studien ist jedoch nicht auf die Patientenpopulation des zugelassenen Anwendungsgebiets von Belimumab eingeschränkt (hohe Krankheitsaktivität, zB. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement). Darüber hinaus enthält die Standardtherapie in allen fünf Studien dieses indirekten Vergleichs auch Wirkstoffe, die in Deutschland zur Behandlung des SLE nicht zugelassen sind. Zudem ist der Studienpool auf der Vergleichsseite potenziell unvollständig, da bei Berücksichtigung der Gesamtpopulation (keine Einschränkungen bezüglich in Deutschland zugelassener Begleitmedikation sowie Krankheitsaktivität anhand serologischer Marker) weitere Studien vorliegen.

Beim zweiten adjustierten indirekten Vergleich zieht der pharmazeutische Unternehmer auf der Interventionsseite die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die nur in Deutschland zugelassene Medikamente erhalten haben und auf Vergleichsseite die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die nur in Deutschland zugelassene Medikamente erhalten haben und eine hohe Krankheitsaktivität (Anti-ds-DNA-AK positiv, niedriges Komplement C3/C4) aufweisen, heran.

Beim dritten adjustierten indirekten Vergleich zieht der pharmazeutische Unternehmer sowohl auf der Interventions- als auch auf der Vergleichsseite die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die nur in Deutschland zugelassene Medikamente erhalten haben und eine hohe Krankheitsaktivität (Anti-ds-DNA-AK positiv, niedriges Komplement C3/C4) aufweisen, heran.

Sowohl für den zweiten als auch für den dritten adjustierten indirekten Vergleich zeigt sich keine hinreichende Ähnlichkeit zwischen den betrachteten Teilpopulationen, insbesondere hinsichtlich der Patientencharakteristika. Es lässt sich zum einen ein wesentlicher Unterschied im Anteil an Patientinnen und Patienten mit 1 BILAG A- oder 2 BILAG B-Bewertungen beobachten. Zum anderen weisen Patientinnen und Patienten in den Studien mit Anifrolumab vorwiegend Organmanifestationen auf, wohingegen Patientinnen und Patienten in den Studien mit Belimumab eher durch eine serologisch aktive Erkrankung charakterisiert sind.

³ Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index – Revised Version

⁴ British Isles Lupus Assessment Group 2004

⁵ Physician's Global Assessment

⁶ Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

Außerdem zeigen sich Unterschiede in der Krankheitsdauer und der Abstammung der Patientinnen und Patienten. Die Unterschiede in der Krankheitsdauer sind im dritten adjustierten indirekten Vergleich noch stärker ausgeprägt, zudem zeigen sich hier weitere Differenzen im SLEDAI- und im PGA-Score.

Es bestehen darüber hinaus Unterschiede in den Studiencharakteristika. Die Vorgaben zur Standardtherapie waren in den Studien mit Anifrolumab deutlich restriktiver als in den Studien mit Belimumab. Der PGA-Score und BILAG A- bzw. BILAG B-Bewertungen waren ausschließlich als Einschlusskriterien in den Anifrolumab-Studien definiert. Außerdem ist anzumerken, dass sich die in den Anifrolumab- und Belimumab-Studien verwendeten Versionen des SLEDAI (SLEDAI-2K vs. SELENA-SLEDAI) und BILAG (2004 vs. klassisch) unterscheiden.

Fazit

In der Gesamtschau werden die drei vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche als nicht geeignet für die Bewertung des Zusatznutzens von Anifrolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet.

Der erste adjustierte indirekte Vergleich ist insbesondere aufgrund der fehlenden Einschränkung auf das zugelassene Anwendungsgebiet von Belimumab auf der Vergleichsseite, dem Einsatz von in Deutschland zur Behandlung des SLE nicht zugelassener Wirkstoffe im Rahmen der Standardtherapie sowie des unvollständigen Studienpools nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Anifrolumab abzuleiten. Die im zweiten und dritten adjustierten indirekten Vergleich betrachteten Teilpopulationen der Studien sind bezüglich der Studiencharakteristika und insbesondere bezüglich der Patientencharakteristika nicht ausreichend ähnlich, um auf Basis dieser Vergleiche Aussagen zum Zusatznutzen von Anifrolumab abzuleiten.

Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung von Anifrolumab relevanten Daten vor, so dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Saphnelo mit dem Wirkstoff Anifrolumab. Anifrolumab ist zugelassen als Add-on-Therapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Belimumab bestimmt.

Mangels direkt vergleichender Studien legt der pharmazeutische Unternehmer zur Nutzenbewertung drei adjustierte indirekte Vergleiche mit Placebo + Standardtherapie als Brückenkompator vor. Für Anifrolumab zieht er die Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE heran. Auf Seiten der Vergleichstherapie Belimumab schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studien BLISS-52 und BLISS-76 ein.

Die vorgelegten drei adjustierten indirekten Vergleiche sind jedoch nicht geeignet, Aussagen über den Zusatznutzen von Anifrolumab gegenüber Belimumab abzuleiten. Beim ersten adjustierten indirekten Vergleich ist nicht auf das zugelassene Anwendungsgebiet von Belimumab auf der Vergleichsseite eingeschränkt worden, die eingesetzte Standardtherapie enthält in Deutschland zur Behandlung des SLE nicht zugelassene Wirkstoffe und der

Studienpool ist unvollständig. Beim zweiten und dritten adjustierten indirekten Vergleich sind die betrachteten Teilpopulationen bezüglich der Studiencharakteristika und insbesondere bezüglich der Patientencharakteristika nicht ausreichend ähnlich.

Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung von Anifrolumab relevanten Daten vor, so dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

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

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zu Grunde gelegt, unter Berücksichtigung der letzten Dossierbewertung⁷ im Anwendungsgebiet der Erwachsenen mit systemischem Lupus erythematodes zu Belimumab.

Unsicherheiten bei der vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Spanne bestehen zum einen bezüglich der unklaren Änderung der Prävalenz in den vergangenen 20 Jahren, da die Prävalenzangaben aus dem Jahr 2002 stammen. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten zu den Anteilswerten zur Krankheitsaktivität (chronisch aktiver, schubförmig remittierender oder milder Verlauf) sowie zu den Anteilswerten zur Krankheitsschwere (moderater bis schwerer SLE), die je nach Operationalisierung mittels M-SLEDAI oder PGA variieren und auf Daten aus den Jahren 1987 bis 2014 basieren.

Da sowohl die vom pharmazeutischen Unternehmer für Anifrolumab angegebene Spanne (4819 bis 18 473 Patientinnen und Patienten) als auch die in der Dossierbewertung zu Belimumab geschätzte Spanne (4600 bis 14 800 Patientinnen und Patienten) mit Unsicherheit behaftet sind, kann der Unsicherheit in Ermangelung weiterer Daten teilweise Rechnung getragen werden, indem eine Gesamtspanne von ca. 4600 bis 18 500 Patientinnen und Patienten veranschlagt wird.

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 Saphnelo (Wirkstoff: Anifrolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. Juni 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Anifrolumab soll durch in der Therapie mit SLE erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2022).

⁷ Dossierbewertung des IQWiG (A12-05)

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.

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.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht (KG) wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 - Körpermaße der Bevölkerung“⁸ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).

Anifrolumab ist als *Add-on*-Therapie einer Standardtherapie zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes zugelassen. Der Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ebenfalls als Zusatztherapie einer Standardtherapie bei Patientinnen und Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes eingesetzt werden. Somit fallen die entsprechenden Kosten der Standardtherapie sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie an und werden deshalb nicht separat aufgeführt.

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|--------------------------------|---------------------------------|--|-------------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Anifrolumab | kontinuierlich, 1 x in 28 Tagen | 13,0 | 1 | 13,0 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Belimumab | kontinuierlich, 1 x in 28 Tagen | 13,0 | 1 | 13,0 |

Verbrauch:

⁸ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

| 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 | | | | | |
| Anifrolumab | 300 mg | 300 mg | 1 x 300 mg | 13,0 | 13,0 x 300 mg |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Belimumab | 10 mg / kg = 770 mg | 770 mg | 1 x 400 mg + 3 x 120 mg | 13,0 | 13,0 x 400 mg + 39,0 x 120 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.

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--|---------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Anifrolumab 300 mg | 1 IFK | 1 708,53 € | 1,77 € | 94,28 € | 1.612,48 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Belimumab 120 mg | 1 PIK | 175,72 € | 1,77 € | 0,00 € | 173,95 € |
| Belimumab 400 mg | 1 PIK | 559,37 € | 1,77 € | 0,00 € | 557,60 € |
| Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat, PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates | | | | | |

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2022

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.

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

| Bezeichnung der Therapie | Bezeichnung der Leistung | Anzahl | Kosten pro Einheit | Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|-----------------------------|--|--------|--------------------|--------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Anifrolumab | Quantitative Bestimmung einer <i>in-vitro</i> Interferon-gamma Freisetzung nach <i>ex-vivo</i> Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für <i>Mycobacterium tuberculosis-complex</i> (außer BCG) (GOP 32670) | 1 | 58,00 € | 58,00 € |
| | Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241) | 1 | 16,45 € | 16,45 € |

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 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die

Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

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 25. Mai 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 15. März 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 24. März 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Anifrolumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. März 2022 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 Anifrolumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Juni 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 8. August 2022 statt.

Mit Schreiben vom 9. August 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 16. September 2022 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 6. September 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Oktober 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|--------------------------------|---------------------------|---|
| Unterausschuss Arzneimittel | 25. Mai 2021 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| Unterausschuss Arzneimittel | 8. Juni 2022 | Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| AG § 35a | 3. August 2022 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 8. August 2022 | Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen |
| AG § 35a | 17.08.2022; 21.09.2022 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 27. September 2022 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 6. Oktober 2022 | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL |

Berlin, den 6. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken