

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)
Glucarpidase (Verringerung toxischer MTX-
Plasmakonzentrationen; ab einem Alter von 28 Tagen)

Vom 6. Oktober 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Glucarpidase (Voraxaze) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung.....	7
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	8
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	8
2.4	Therapiekosten	9
3.	Bürokratiekostenermittlung	10
4.	Verfahrensablauf	11

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA 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 Glucarpidase ist der 15. 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 12. April 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Glucarpidase zur Verringerung toxischer MTX-Plasmakonzentrationen bei Erwachsenen und Kindern (im Alter ab 28 Tage) mit verzögerter Ausscheidung von MTX, oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juli 2022 zusammen mit der Bewertung des IQWiG 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 seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G22-14) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Glucarpidase nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Glucarpidase (Voraxaze) gemäß Fachinformation

Glucarpidase (Voraxaze) wird angewendet zur Verringerung toxischer MTX-Plasmakonzentrationen bei Erwachsenen und Kindern (im Alter ab 28 Tage) mit verzögerter Ausscheidung von MTX, oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. Oktober 2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Glucarpidase wie folgt bewertet:

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 28 Tagen mit verzögerter Ausscheidung von Methotrexat (MTX) oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung Daten der vier prospektiven, offenen, nicht-randomisierten, multizentrischen, einarmigen Compassionate Use Studien PR001-CLN-001, -002, -003 und -006 und eine offene, nicht-randomisierte, multizentrische Pharmakokinetik (PK)-Studie -017 vor. Die Studien wurden im Zeitraum zwischen 1993 und 2009 durchgeführt. In die Studien wurden Patientinnen und Patienten unterschiedlichen Alters eingeschlossen, die eine beeinträchtigte MTX-Elimination nach Therapie mit High Dose(HD)-MTX auf Grund von MTX-induzierter Niereninsuffizienz oder intrathekaler Überdosierung aufwiesen. Dabei waren als Einschlusskriterien u. a. eine erhöhte MTX-Serumkonzentration in Abhängigkeit der Dauer der zurückliegenden MTX-Infusion (z. B. $> 5 \mu\text{mol/l}$ oder $> 10 \mu\text{mol/l}$ mindestens 42 Stunden nach dem Beginn der MTX-Infusion oder $> 50 \mu\text{mol/l}$ 24 Stunden nach MTX-Verabreichung bei Patientinnen und Patienten mit Osteosarkomen) bzw. eine intrathekale MTX-Überdosis ($\geq 50 \text{ mg MTX}$) sowie eine Niereninsuffizienz (z. B. $s\text{Cr}^2 > 1,5$ -fache des ULN³ bzw. CrCl^4 von $\leq 60 \text{ ml/m}^2/\text{min}$) definiert. Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation („Target-Population“) beinhalteten in den fünf Studien diejenigen Patientinnen und Patienten, die entsprechend der Fachinformation eine einzelne Dosis Glucarpidase von 50 Einheiten/kg erhalten hatten und für die eine verzögerte MTX-Elimination dokumentiert war. In den Studien 001, 002, 003 und 006 sollte die Gabe von Calciumfolinat 2 bzw. 4 Stunden vor und nach der Verabreichung von Glucarpidase eingestellt werden; die weitere Gabe von Calciumfolinat im Studienverlauf war in allen Studien erlaubt. Darüber hinaus sollten in der Studie 002 alle Patientinnen und Patienten eine begleitende Gabe von Thymidin erhalten; dies wurde jedoch mit dem Amendment von November 2003 geändert und die Verabreichung von Thymidin war nicht mehr vorgesehen. Als primärer Wirksamkeitsendpunkt wurde in den Studien 001, 002, 003

² sCr = Serumkreatinin

³ ULN = upper limit of normal (oberer Grenzwert des Normbereichs)

⁴ CrCl = Kreatinin-Clearance

und 006 die klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Plasmakonzentration (gemessen mittels HPLC) erhoben.

In den Studien 001, 002, 003 und 006 waren die Patientinnen und Patienten zwischen 5 und 84 Jahren alt (im Median 17 Jahre). Die MTX-Konzentration betrug zu Baseline im Median 12,8 µmol/l (0,05 bis 500 µmol/l). Die Patientinnen und Patienten der Target-Population erhielten in den Studien eine Dosis Glucarpidase zwischen 48 und 52 Einheiten/kg etwa 2 bis 10 Tage nach der Gabe von MTX (im Median 50 Einheiten/kg nach 3 Tagen). Entsprechend der Fachinformation sollte Glucarpidase optimalerweise innerhalb von 60 Stunden nach Beginn der MTX-Hochdosisinfusion verabreicht werden.

Etwa 90 % der Patientinnen und Patienten der gepoolten Target-Population erhielten Leucovorin. Als häufigste Rescue-Behandlung wurde Hämodialyse bei ca. 13 % der Patientinnen und Patienten eingesetzt.

Aufgrund des einarmigen Designs der Studien liegen keine Daten für eine vergleichende Bewertung vor. Damit ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Mortalität

Todesfälle wurden in den Studien 001, 002, 003, 006 und 017 im Rahmen der Sicherheitsanalyse erhoben (Safety-Population). In den Studien traten bis einschließlich 30 Tage nach der Glucarpidase-Behandlung 11 Todesfälle auf (ca. 9 % der Patientinnen und Patienten der gepoolten Target-Population).

Für die darüberhinausgehende Erfassung der Todesfälle nach Tag 30 liegt in den Studienunterlagen keine ausreichende Operationalisierung vor und es bleibt unklar, ob und über welchen Zeitraum die in den Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nachbeobachtet wurden.

Morbidität

Die Morbiditätsendpunkte wurden ausschließlich in den Studien 001, 002, 003 und 006 erhoben.

Klinisch relevante Reduktion (CIR) der MTX-Konzentration

In den Studien 001, 002, 003 und 006 wurde als klinisch relevante Reduktion eine MTX-Konzentration von ≤ 1 µmol/l (gemessen mittels HPLC⁵) definiert und retrospektiv als primärer Endpunkt aller Studien bestimmt. Der Endpunkt galt entsprechend der Definition in den Studien als erreicht, wenn nach Verabreichung von Glucarpidase eine MTX-Konzentration im Plasma oder Serum ≤ 1 µmol/l erreicht wurde. Alle nachfolgenden Plasma- oder Serumproben mussten ebenfalls ≤ 1 µmol/l aufweisen, sodass im Umkehrschluss kein erneuter Anstieg der MTX-Konzentration > 1 µmol/l (ein sogenannter „Rebound“) erfolgte. Darüber hinaus wurde in den Studien die Zeit bis zur ersten Post-Glucarpidase-MTX-Konzentration ≤ 1 µmol/l erfasst.

In allen Studien wurden Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts durchgeführt, in denen nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen waren, die Baseline-MTX-Konzentrationen von > 1 µmol/l aufwiesen (etwa 85 % Patientinnen und Patienten der gepoolten Target-Population). Eine Validierung für die Wahl des Baseline-MTX-Konzentrationswerts von ≤ 1 µmol/l für das Erreichen einer CIR liegt zwar nicht vor, jedoch wird davon

⁵ HPLC = Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

ausgegangen, dass sich die Wahl dieser Konzentration aus der Definition einer verzögerten MTX-Elimination ergibt (z. B. 1 µmol/l nach 48 Stunden nach Verabreichung von MTX⁶) und damit ein zunehmendes Risiko einer MTX-Toxizität vorliegt. Insgesamt erscheint daher die Operationalisierung der Sensitivitätsanalyse des Endpunktes „CIR der MTX-Konzentration“ geeignet, um eine klinisch relevante Senkung der MTX-Konzentration im Plasma oder Serum durch Glucarpidase-Gabe zu zeigen.

In der Sensitivitätsanalyse erreichten ca. 60 % der Patientinnen und Patienten durch die Behandlung mit Glucarpidase eine CIR der MTX-Konzentration. Die MTX-Konzentration ist ein Laborparameter und wird als Teil der Diagnosestellung und zur Verlaufskontrolle verwendet. Bei den Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die MTX-Konzentration regelhaft im toxischen Bereich erhöht. Die klinisch relevante Reduktion der MTX-Konzentration wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als klinisch bedeutsamer Parameter erachtet und ergänzend dargestellt. Im Median erreichten die Patientinnen und Patienten der gepoolten Target-Population die CIR nach 0,25 h (bzw. im Mittel nach ca. 32 h). Da unklar ist, welche klinische Bedeutung der Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen der CIR“ hat bzw. welche Rückschlüsse dieser über den weiteren klinischen Verlauf der Patientinnen und Patienten erlaubt, wird der Endpunkt ausschließlich ergänzend dargestellt.

Der sekundäre Endpunkt erfasste die CIR gemessen mittels lokaler Immunassays. Da es bei einer Bestimmung der MTX-Konzentration mit Standard-Immunassays zu Interferenzen zwischen MTX und einem Metaboliten kommt, ist bis 48 Stunden nach der Glucarpidase-Gabe die Erfassung der MTX-Konzentration mittels HPLC der Auswertung mittels Immunassays vorzuziehen. Es erfolgt daher vorliegend keine Darstellung der Ergebnisse des sekundären Endpunktes.

Veränderung der MTX-Konzentration und Veränderung der sCr-Werte

Der Endpunkt MTX-Konzentration wurde in den Studien zu mehreren Zeitpunkten vor und nach Gabe von Glucarpidase mittels HPLC und lokaler Immunassays bestimmt und die Veränderung der MTX-Konzentration nach der Verabreichung von Glucarpidase im Vergleich zu Baseline ermittelt.

Sowohl die MTX- als auch die sCr-Konzentration sind Laborparameter und nicht per se patientenrelevant. Daher werden die Endpunkte „Veränderung der MTX-Konzentration“ und „Veränderung der sCr-Werte“ nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Rebound der MTX-Konzentration

In den Studien war der Endpunkt „Rebound der MTX-Konzentration“ operationalisiert als die Anzahl der Patientinnen und Patienten, bei denen nach einer erfolgten Absenkung der MTX-Konzentration nach der Glucarpidase-Gabe ein erneuter Anstieg (definiert als das 2-fache der minimalen MTX-Konzentration bzw. Anstieg der MTX-Konzentration über 1 µmol/l Post-Glucarpidase) zu verzeichnen war.

Ein Rebound der MTX-Konzentration bei Patientinnen und Patienten, die einen als klinisch relevant definierten Schwellenwert erreicht hatten, ist bereits indirekt über die Darstellung des primären Endpunktes der Studien 001, 002, 003 und 006 „CIR der MTX-Konzentration“ abgedeckt, da in diesem Endpunkt auch nur Patientinnen und Patienten erfasst wurden, die nach Erreichen des Schwellenwerts von ≤ 1 µmol/l diesen Wert auch halten konnten. Vor

⁶ Eine allgemeingültige Definition einer verzögerten MTX-Elimination existiert nicht. In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2006 wurden Schwellenwerte für systemische MTX-Konzentrationen aus Studien zu HD-MTX abgeleitet: Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist* 2006;11(6):694-703.

diesem Hintergrund wird der Endpunkt „Rebound der MTX-Konzentration“ nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden im Rahmen der Studien nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden in den Studien 001, 002, 003 und 006 im Zeitraum zwischen der Verabreichung von Glucarpidase bis 30 Tage nach der Glucarpidase-Gabe erfasst. In der Studie 017 wurden UE bei Patientinnen und Patienten, die Glucarpidase erhielten (Studienarm A) bis 7 Tage nach der letzten Glucarpidase-Dosis und SUE bis 30 Tage nach der letzten Glucarpidase-Dosis erfasst. Bei ca. 61 % der Patientinnen und Patienten traten UE vom Schweregrad ≥ 3 und bei ca. 43 % der Patientinnen und Patienten traten SUE auf. Als UE von besonderem Interesse traten bei drei Patientinnen und Patienten Hypersensitivitätsreaktionen von Typ I (Studien 002 und 006) und bei zwei Patientinnen und Patienten Hypersensitivitätsreaktionen von Typ III (Studie 002) auf. In den Studien 001, 003 und 017 liegen keine Daten zu diesen Endpunkten zu der Target-Population vor. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass in der gepoolten Gesamtpopulation (Safety-Population) der Studien 001, 002, 003, 006 und 017 bei 31 (6,4 %) der Patientinnen und Patienten UE von besonderem Interesse (Hypersensitivitätsreaktionen von Typ I bis III) auftraten.

Gesamtbewertung

Für Glucarpidase zur Verringerung toxischer MTX-Plasmakonzentrationen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 28 Tagen mit verzögerter Ausscheidung von Methotrexat (MTX) oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht, liegen auf Basis der zulassungskonformen Target-Population der einarmigen Studien PR001-CLN-001, 002, 003, 006 und 017 Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.

Aufgrund des einarmigen Designs der Studien liegen keine Daten für eine vergleichende Bewertung vor. Damit ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

In der Gesamtschau wird für Glucarpidase zur Verringerung toxischer MTX-Plasmakonzentrationen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 28 Tagen mit verzögerter Ausscheidung von Methotrexat (MTX) oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht, ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Für die vorgelegten Studien 001, 002, 003, 006 und 017 liegt aufgrund des einarmigen, offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vor und eine vergleichende Bewertung ist nicht möglich.

Vor diesem Hintergrund wird die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Voraxaze mit dem Wirkstoff Glucarpidase lautet das hier bewertete Anwendungsgebiet „Erwachsene, Jugendliche und

Kinder ab 28 Tagen mit verzögerter Ausscheidung von Methotrexat (MTX) oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht“. Voraxaze wurde als Orphan Drug und unter außergewöhnlichen Umständen zugelassen.

Für die Nutzenbewertung von Glucarpidase werden die 5 einarmigen Studien PR001-CLN-001, 002, 003, 006 und 017 berücksichtigt.

Es liegen Daten zu Mortalität, Morbidität und unerwünschten Ereignissen vor, Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Aufgrund des einarmigen Designs der Studien liegen keine Daten für eine vergleichende Bewertung vor. Damit ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Es wird zusammenfassend für Glucarpidase zur Verringerung toxischer MTX-Plasmakonzentrationen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 28 Tagen mit verzögerter Ausscheidung von Methotrexat (MTX) oder wenn das Risiko einer MTX-Toxizität besteht, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

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

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die angegebene Spanne von ca. 90 bis 440 Patientinnen und Patienten ist mit Unsicherheiten behaftet. Die Spanne wird als tendenziell unterschätzt angesehen, da insbesondere Unsicherheiten bzgl. der vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzten Anzahl der Kliniken mit Bedarf an Glucarpidase und der geschätzten Anzahl der Fälle pro Klinik bestehen.

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 Voraxaze (Wirkstoff: Glucarpidase) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. August 2022):

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und aus ethischen Gründen nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die EMA wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

2.4 Therapiekosten

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

Die empfohlene Dosis von Glucarpidase ist eine Einzeldosis von 50 Einheiten pro Kilogramm (kg) Körpergewicht (KG) als intravenöse (i.v.) Bolusinjektion über 5 Minuten.

Für die Berechnung der Dosierungsspanne in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht eines Kindes unter einem Jahr = 7,6 kg und von Erwachsenen = 77,0 kg).⁷

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Glucarpidase	Kinder unter 1 Jahr			
	Einmalgabe	1	1	1
	Erwachsene			
	Einmalgabe	1	1	1

Verbrauch:

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					
Glucarpidase	Kinder unter 1 Jahr				
	0,38 ml = 380 Einheiten	380 Einheiten	1 x 1000 Einheiten	1	1 x 1000 Einheiten
	Erwachsene				
	3,85 ml = 3 850 Einheiten	3 850 Einheiten	4 x 1000 Einheiten	1	4 x 1000 Einheiten

⁷ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

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 (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glucarpidase 1 000 Einheiten	1 PLI	33 764,37 €	1,77 €	1 925,00 €	31 837,60 €
Abkürzungen: PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung					

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 Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

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**

Am 12. April 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Glucarpidase beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Juli 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. August 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 22. August 2022 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 27. 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	12. Juli 2022	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	17. August 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. August 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	31. August 2022 14. September 2022 21. September 2022	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die 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