

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)

Inebilizumab (Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen,
Anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv)

Vom 19. Januar 2023

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 Inebilizumab (Uplizna) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	6
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	7
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	7
2.4	Therapiekosten	8
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Inebilizumab eingesetzt werden können	13
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 Inebilizumab ist der 1. August 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 13. Juli 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. November 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 Inebilizumab 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 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 Inebilizumab 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 Inebilizumab (Uplizna) gemäß Fachinformation

Uplizna ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) indiziert, die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G(AQP4-IgG)-seropositiv sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.01.2023):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die Anti-aquaporin-4-Immunglobulin G (AQP4-IgG) seropositiv sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Inebilizumab als Monotherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

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

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 von Erwachsenen mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen, ist der Wirkstoff Eculizumab zugelassen. Zudem ist der Wirkstoff Satralizumab zur Behandlung von Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind, zugelassen.
- zu 2. Nicht-medikamentöse Maßnahmen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:
 - Satralizumab (Beschluss nach § 35a SGB V vom 06.01.2022)
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

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

Gemäß der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sollten bei Erwachsenen im Rahmen einer NMOSD-Langzeittherapie die Wirkstoffe Eculizumab und Rituximab vorrangig eingesetzt werden, während Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil bei stabil eingestellten Patientinnen und Patienten weitergeführt oder bei Kontraindikation eingesetzt werden können. Tocilizumab hat ausschließlich eine Empfehlung für die Second-Line.

Die Wirkstoffe Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Rituximab und Tocilizumab sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Der Wirkstoff Eculizumab ist nur für NMOSD-Patienten zugelassen, die positiv für Anti-Aquaporin-4-Antikörper sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf² zeigen. Der Wirkstoff Satralizumab ist zugelassen für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit NMOSD, die anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv sind. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Der G-BA bestimmt daher eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie.

² zugelassen ab dem 2. Schub

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bislang wurde für erwachsene Patientinnen und Patienten mit NMOSD, die anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv sind, Satralizumab nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Dies entspricht nach Einschätzung der im Stellungnahmeverfahren eingebundenen Klinikern nicht mehr der aktuellen Versorgungssituation. Auch wenn Satralizumab noch keine Erwähnung in der sich in Überarbeitung befindenden S2k-Leitlinie der DGN findet, ist der Stellenwert in der klinischen Praxis nicht zu vernachlässigen. Darüber hinaus haben die nicht zugelassenen Wirkstoffe Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil nach Einschätzung der Kliniker und entsprechend der Empfehlung der S2k-Leitlinie der DGN nur noch einen nachgeordneten Stellenwert in der Therapie. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf Azathioprin oder Mycophenolat-Mofetil eingestellt sind, sollte die Therapie fortgeführt werden. Sofern relevante Komorbiditäten oder Kontraindikationen gegen den Einsatz der monoklonalen Antikörper (Rituximab, Eculizumab, Satralizumab) sprechen, können die Wirkstoffe Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil auch bei Neueinstellungen weiterhin zum Einsatz kommen.

Insgesamt erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie an den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen. Dementsprechend wird der Wirkstoff Satralizumab als Therapieoption in die Therapie nach ärztlicher Maßgabe als bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Im Rahmen einer klinischen Studie sollten zur immunsuppressiven Langzeittherapie die Wirkstoffe Azathioprin, Eculizumab, Mycophenolat-Mofetil, Rituximab und Satralizumab zur Verfügung stehen.

Die Möglichkeit der nicht zulassungskonformen Anwendung von Wirkstoffen in einer klinischen Studie lässt jedoch keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV zu. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten. Eine zulassungsüberschreitende Verordnung im Einzelfall nach den Kriterien der ständigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum nicht in der Arzneimittel-Richtlinie geregelten Off-Label-Use bleibt hiervon unberührt.

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 Inebilizumab wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die Anti-aquaporin-4-Immunglobulin G (AQP4-IgG) seropositiv sind, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für Erwachsene mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die Anti-aquaporin-4-Immunglobulin G (AQP4-IgG) seropositiv sind, liegen keine direkt vergleichenden Studien von Inebilizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Der pharmazeutische Unternehmer legt daher einen adjustierten indirekten Vergleich mit Satralizumab über den Brückenkomparator Placebo vor. Für Inebilizumab zieht er die Studie N-MOMentum und für Satralizumab die Studie SAKuraStar heran.

Bei der Studie N-MOMentum handelt es sich um eine zulassungsbegründende, doppelblinde, multizentrische RCT der Phase II/III zum Vergleich von Inebilizumab und Placebo, in die Erwachsene mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD mit mindestens 1 akuten Schub im Vorjahr oder mindestens 2 Schüben innerhalb der letzten 2 Jahre, bei dem bzw. denen eine Notfallbehandlung erforderlich war, eingeschlossen wurden.

Die Studie SAKuraStar ist eine zulassungsbegründende, doppelblinde, multizentrische RCT der Phase III mit anschließender offener Extensionsphase zum Vergleich von Satralizumab und Placebo, in die Erwachsene mit AQP4-IgG-seropositiver oder -seronegativer NMOSD mit mindestens 1 Schub im Vorjahr eingeschlossen wurden.

In der klinischen Versorgung der NMSOD spielen die Wirkstoffe Eculizumab, Rituximab und Satralizumab eine entscheidende Rolle. Für die Umsetzung der als zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmten Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer klinischen Studie wird erwartet, dass eine Auswahl aus diesen Wirkstoffen sowie ggf. Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil im Sinne einer Multi-Komparator-Studie zur Verfügung stehen sollte.

Unabhängig davon, ob der alleinige Vergleich gegenüber Satralizumab überhaupt als Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe angesehen werden kann, muss im vorliegenden Fall festgehalten werden, dass für die Patientinnen und Patienten der Studie SakuraStar jedoch auf Basis der vorliegenden Informationen nicht mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass Satralizumab die alleinig geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt. Es liegen beispielsweise keine Angaben zu den bisher eingesetzten Wirkstoffen bei den Patientinnen und Patienten vor, sodass nicht beurteilt werden kann, ob für die Patientinnen und Patienten in der Studie SakuraStar zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses andere Therapieoptionen (wie z. B. Rituximab und Eculizumab) die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellen.

Der vorgelegte indirekte Vergleich, der gegenüber ausschließlich einem einzigen Komparator (Satralizumab) durchgeführt wurde, wird daher als nicht geeignet eingeschätzt, einen Zusatznutzen gegenüber der Therapie nach ärztlicher Maßgabe abzuleiten.

Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung von Inebilizumab 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 Uplizna mit dem Wirkstoff Inebilizumab. Inebilizumab ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G(AQP4-IgG)-seropositiv sind.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt.

Mangels direkt vergleichender Studien legt der pharmazeutische Unternehmer zur Nutzenbewertung einen adjustierten indirekten Vergleich mit Satralizumab über den Brückenkompator Placebo vor. Für Inebilizumab zieht er die Studie N-MOMentum und für Satralizumab die Studie SAKuraStar heran.

Für die Umsetzung der als zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmten Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer klinischen Studie wird erwartet, dass eine Auswahl aus den Wirkstoffen Azathioprin, Eculizumab, Mycophenolat-Mofetil, Rituximab und Satralizumab im Sinne einer Multi-Komparator-Studie zur Verfügung stehen sollte. Der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich gegenüber Satralizumab als einzigem Komparator, wird als nicht geeignet eingeschätzt, einen Zusatznutzen gegenüber der Therapie nach ärztlicher Maßgabe abzuleiten.

Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung von Inebilizumab 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 Angaben zur Anzahl der Patienten (ca. 460 – 980) handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Die Angaben folgen den Darstellungen und Berechnungen des IQWiG.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer berechnete Metaanalyse schränkt die Unsicherheitsspanne im Vergleich zur Unsicherheitsspanne auf Grundlage der Prävalenzschätzer der einzelnen Studien stärker ein. Insgesamt erscheint deshalb eine breitere Spanne für die Zielpopulation angemessener, um die bestehende Unsicherheit der Prävalenzangaben mit Bezug auf Deutschland ausreichend zu adressieren.

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 Uplizna (Wirkstoff: Inebilizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. September 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Inebilizumab ist von einer Fachärztin/ einem Facharzt für Neurologie oder von einer Fachärztin/ einem Facharzt für Nervenheilkunde mit Erfahrung in der Behandlung der Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen durchzuführen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen. Der Patientenausweis enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zum Risiko von Infektionen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2023).

Behandlungsdauer:

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.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Inebilizumab	kontinuierlich, 1 x alle 6 Monate	2,0	1	2,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ³				
Eculizumab	kontinuierlich, 1 x alle 12-16 Tage	22,8 - 30,4	1	22,8 - 30,4
Satralizumab	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0

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.

³ Im Rahmen einer klinischen Studie sollten zur immunsuppressiven Langzeittherapie die Wirkstoffe Azathioprin, Eculizumab, Mycophenolat-Mofetil, Rituximab und Satralizumab zur Verfügung stehen. Die Wirkstoffe Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil und Rituximab sind jedoch für die vorliegende Indikation nicht zugelassen, weshalb diese Kosten nicht dargestellt werden.

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					
Inebilizumab	300 mg	300 mg	3 x 100 mg	2	6 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ³					
Eculizumab	1200 mg	1200 mg	4 x 300 mg	22,8 - 30,4	91,2 -121,6 x 300 mg
Satralizumab	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	13,0	13,0 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 § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

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					
Inebilizumab 100 mg	3 IFK	64 590,72 €	1,77 €	6 318,00 €	58 270,95 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie ³					
Eculizumab 300 mg	1 IFK	5 877,85 €	1,77 €	574,44 €	5 301,64 €
Satralizumab 120 mg	3 ILO	26 804,99 €	1,77 €	2 618,65 €	24 184,57 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Tabax: 1. Januar 2023

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.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg).

Prämedikation

Laut Fachinformation ist die Prämedikation mit einem Kortikosteroid z.B. Methylprednisolon 80-125 mg i.v. oder gleichwertig ca. 30 min vor der Anwendung von Inebilizumab notwendig. Es werden daher beispielhaft die Kosten für Methylprednisolon mit der in der Fachinformation angegebenen Dosierung für die Prämedikation dargestellt. Die Kosten können ggf. in Abhängigkeit von verwendetem Kortikosteroid und Darreichungsform abweichen.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgrößen	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Inebilizumab							
Prämedikation⁴							
Methylprednisolon 80 mg - 125 mg, i.v.	3 PLH x 32 mg	21,31 €	1,77 €	2,99 €	16,55 €	2,0	33,10 €
	1 PLH x 125 mg	23,97 €	1,77 €	2,97 €	19,23 €	2,0	38,46 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 x 4 mg ILO	23,67 €	1,77 €	5,81 €	16,09 €	2,0	12,87 €
Paracetamol ^{5,6} 500 – 1000 mg, oral	10 TAB x 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	2,0	0,54 €
	10 TAB x 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		0,60 €

⁴ Laut Fachinformation zu Uplizna (Stand: Juni 2022)

⁵ Die in der Fachinformation angegebene Dosierung von 650 mg Paracetamol in der Prämedikation kann durch Tabletten nicht erreicht werden. Aufgrund dessen wird auf eine Dosierung von 500 – 1000 mg zurückgegriffen.

⁶ Festbetrag. Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß § 12 Abs. 7 AM-RL (Angabe als Begleitmedikation in der Fachinformation des verschreibungspflichtigen Arzneimittels) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel- Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß §129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgrößen	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
Abkürzungen: TAB = Tabletten, ILO = Injektionslösung, PLH = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung							

Diagnostik auf Tuberkulose

Für das zu bewertende Arzneimittel Inebilizumab 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)). Darüber hinaus ist im Regelfall zur Erkennung der Lungentuberkulose eine Röntgen-Thoraxaufnahme erforderlich. Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erforderlich.

Diagnostik der chronischen Hepatitis B und C

Patientinnen und Patienten sind auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Inebilizumab eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht regelhaft durchzuführen. Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich^{7,8}. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				

⁷ „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ http://www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Hepatitis_B/Leitlinie_Hepatitis_B.pdf

⁸ „S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion AWMF-Register-Nr.: 021/012“ https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-012l_S3_Hepatitis-C-Virus_HCV-Infektion_2018-07.pdf

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Inebilizumab				
Tuberkulose	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1	58,00 €	58,00 €
	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,45	16,45 €
Hepatitis B (HBV)	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ⁹	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32817)	1	89,50 €	89,50 €
Hepatitis C (HCV)	HCV-RNA (GOP 32823)	1	89,50 €	89,50 €
	HCV-Antikörper Immunoblot (GOP 32661)	1	44,10 €	44,10 €
	HCV-Antikörper (GOP 32618)	1	9,80 €	9,80 €

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 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.

⁹ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Inebilizumab eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss 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.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

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 8. Februar 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 13. Juli 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Inebilizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 19. Juli 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 Inebilizumab beauftragt.

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

Die mündliche Anhörung fand am 5. Dezember 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 10. Januar 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Februar 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. November 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Dezember 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Dezember 2022 4. Januar 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Januar 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Januar 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Januar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken