

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)

Ravulizumab (neues Anwendungsgebiet: Myasthenia gravis,
AChR-Antikörper+)

Vom 20. April 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 Ravulizumab (Ultomiris) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	9
2.1.5	Kurzfassung der Bewertung	10
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
2.4	Therapiekosten	12
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Ravulizumab eingesetzt werden können	15
3.	Bürokratiekostenermittlung	15
4.	Verfahrensablauf	16

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

Der Wirkstoff Ravulizumab (Ultomiris) wurde am 1. August 2019 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 21.09.2022 hat Ravulizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 19. Oktober 2022, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Ravulizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet (Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei

erwachsenen Acetylcholinrezeptor (AChR)- Antikörper(AK)-positiven Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Februar 2023 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 Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden 1 wurde in der Nutzenbewertung von Ravulizumab 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 Ravulizumab (Ultomiris) gemäß Fachinformation

Ultomiris wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Azetylcholinrezeptor (AChR)- Antikörper-positiven Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.04.2023):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ravulizumab als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung:

Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa

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

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.
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. Neben Ravulizumab sind im Anwendungsgebiet generalisierte Myasthenia Gravis die Wirkstoffe Efgartigimod alfa, Azathioprin, Pyridostigminbromid, Neostigminmethylsulfat, Distigminbromid, sowie die Glukokortikoide Prednisolon und Prednison zugelassen. Der Antikörper Eculizumab ist für die refraktäre generalisierte Myasthenia gravis bei AChR-AK-positiven Patientinnen und Patienten zugelassen.

zu 2. Zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis kommt als nicht-medikamentöse Behandlung eine Thymektomie in Betracht.

zu 3. Für das Anwendungsgebiet der generalisierten Myasthenia gravis liegt ein Beschluss zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V zu Efgartigimod alfa vom 16.02.2023 vor.

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

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Insgesamt ist die identifizierte Evidenz im Anwendungsgebiet stark limitiert. Der vorliegende Evidenzkörper umfasst fünf systematische Reviews und eine ergänzend dargestellte Leitlinie „International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update“. Darüber hinaus wurde kürzlich die vollständig überarbeitete deutsche S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie myasthener

Syndrome² veröffentlicht, zu der auch klinische Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wesentlich Bezug genommen haben.

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

Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin A, Methotrexat, Tacrolimus, Rituximab und intravenöse Immunglobuline sind nicht für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Leitlinie empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln. Nach Anlage VI der AM-RL sind jedoch Mycophenolat Mofetil bei Therapieresistenz unter Behandlung mit den zugelassenen Substanzen oder bei Azathioprin-Unverträglichkeit, sowie intravenöse Immunglobulinen bei myasthenen Krisen/schweren Exazerbationen erstattungsfähig.

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

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

Rituximab ist, wie bereits beschrieben, nicht für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen und spielt auch nach Einschätzung der im Stellungnahmeverfahren eingebundenen Kliniker keine wesentliche Rolle in der aktuellen deutschen Versorgungssituation.

² Wiendl H., Meisel A. et al., Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie, 2022, DGN, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 17.02.2023)

Für Efgartigimod alfa wurde mit dem Beschluss vom 16. Februar 2023 ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.

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

Intravenöse Immunglobuline sowie eine Plasmapherese oder Immunabsorption werden erst bei Versagen der genannten Therapieoptionen bzw. als Therapie einer myasthenen Krise empfohlen und bilden somit eine andere Therapiesituation als das Anwendungsgebiet von Ravulizumab ab.

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

Neben den medikamentösen Behandlungsoptionen hat auch die Thymektomie einen hohen Stellenwert in der Therapie der AChR-AK-positiven generalisierten Myasthenia gravis. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass bei Patientinnen und Patienten für die eine Behandlung mit Ravulizumab angezeigt ist, entweder eine Thymektomie nicht infrage kommt oder diese bereits erhalten haben.

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

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

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

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Mit der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der Patientenpopulation wird vor allem den Stellungnahmen klinischer Experten sowie der zwischenzeitlich veröffentlichten S2k-Leitlinie Rechnung getragen. Demnach kommt für Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zur Standardtherapie infrage kommen, eine alleinige Standardtherapie nicht mehr in Betracht. Die ehemals bestimmte Patientenpopulation a) wird nach der aktuellen Evidenzlage nicht mehr als Zielpopulation des zugelassenen Anwendungsgebietes betrachtet, da der Einsatz von Ravulizumab nur für solche Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver generalisierter Myasthenia gravis infrage kommt, die nicht mehr ausreichend mit einer Standardtherapie therapiert werden können. Eine Zusatztherapie wird bei Patientinnen und Patienten mit aktiver und hochaktiver generalisierter Myasthenia gravis eingesetzt. Die therapierefraktären Patientinnen und Patienten werden diesem Patientenkollektiv zugeordnet und stellen nach aktuellen Empfehlungen keine separate Patientengruppe mehr da.

Demnach stellt die Zielpopulation des Anwendungsgebietes Erwachsene mit Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen, dar.

Zwischenzeitlich wurde zudem der Wirkstoff Efgartigimod alfa im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde zum einen ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt, zum anderen wird der Einsatz in der klinischen Versorgung bereits empfohlen.

Insgesamt ist es daher sachgerecht, zum jetzigen Zeitpunkt die zweckmäßige Vergleichstherapie anzupassen.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ravulizumab wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Ravulizumab die Ergebnisse der Phase 3-Studie CHAMPION (ALXN1210-MG-306), sowie einen indirekten Vergleich basierend auf dieser Studie und der REGAIN Studie (ECU-MG-301) zu Eculizumab vorgelegt.

Studie CHAMPION

Bei der Studie CHAMPION handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab mit Placebo - jeweils gegebenenfalls in Kombination mit einer Standardbehandlung – über 26 Wochen verglichen wurde. Die anschließende offene einarmige Extensionsphase über bis zu 2 Jahre ist aufgrund fehlender vergleichender Daten nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant.

Eingeschlossen wurden 175 Erwachsene mit einer generalisierten Myasthenia gravis der Klassen II, III oder IVa/b gemäß der Klassifikation der Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) und positivem AChR-Antikörper Status zum Zeitpunkt des Screenings. Bei Studienbeginn mussten die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer krankheitsspezifische Symptome aufweisen (*Myasthenia gravis - activities of daily living* (MG-ADL)-Gesamt-Score \geq 6 Punkte)

Die Behandlung mit Ravulizumab im Interventionsarm entsprach bezüglich des Dosierungsschemas den Vorgaben der Fachinformation. Eine Gabe von Ravulizumab als Zusatztherapie zu einer Standardtherapie war gemäß Studienplanung jedoch nicht vorgeschrieben. Falls die Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn eine Behandlung mit einer Standardtherapie aus Cholinesterase-Inhibitoren, nichtsteroidalen Immunsuppressiva (Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus, Cyclophosphamid) und / oder oralen Kortikosteroiden erhielten, mussten sie diese als Hintergrundtherapie in der Studie stabil fortführen. Eine Behandlung mit Rituximab, Eculizumab (oder anderen Komplement-Inhibitoren) sowie eine chronische Plasmapherese / chronischer

Plasmaaustausch oder eine chronische Gabe von intravenösen Immunglobulinen waren nicht erlaubt. Die Gabe einer Notfalltherapie war jedoch im Ermessen der Prüffärztin oder des Prüfarztes möglich.

Als Endpunkte wurden unter anderen die krankheitsspezifische Symptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, sowie die Nebenwirkungen erfasst.

Die Studie CHAMPION kann nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Ravulizumab herangezogen werden, da der Vergleich von Ravulizumab +/- Standardbehandlung gegenüber Placebo +/- Standardbehandlung nicht der aktuell bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Studie REGAIN

Bei der Studie REGAIN handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte, doppelblinde, Phase 3-Studie zur Behandlung mit Eculizumab im Vergleich zu Placebo – jeweils gegebenenfalls zusätzlich zu einer Standardbehandlung – über 26 Wochen.

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

Wie bei der Studie CHAMPION mussten Patientinnen und Patienten, die vor Studienbeginn eine stabile Standardtherapie erhielten, diese in der Studie stabil fortführen.

Patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Indirekter Vergleich

Zum Vergleich von Ravulizumab gegenüber Eculizumab legt der pharmazeutische Unternehmer für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten des Anwendungsgebietes mit refraktärer generalisierter AChR-AK-positiver generalisierter Myasthenia gravis einen indirekten Vergleich der Studien CHAMPION und REGAIN über den Brückenkomparator Placebo unter Verwendung von *Inverse propensity weighting (IPW)* auf Basis patientenindividueller Daten vor.

Analysen zu Endpunkten wurden ausschließlich in der Kategorie Morbidität durchgeführt. Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen wurden nur deskriptiv für beide Studien gegenübergestellt. Eine differenzierte Abwägung von Vor- bzw. Nachteilen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab ist somit auf Basis der vorgelegten Daten grundsätzlich nicht möglich.

Insgesamt wird jedoch der vorgelegte indirekte Vergleich nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da nicht von einer ausreichenden Ähnlichkeit der Patientinnen und Patienten in den beiden Studien des indirekten Vergleichs ausgegangen werden kann. Bei der Studie REGAIN umfasste die Studienpopulation ausschließlich Personen mit refraktärer

generalisierter Myasthenia gravis. In der Studie CHAMPION hingegen gab es keine Einschränkung hinsichtlich der Refraktärität der Erkrankung und der pharmazeutische Unternehmer leitete selbst im Dossier ab, dass die Studienpopulation der Studie CHAMPION in relevantem Umfang Patientinnen und Patienten (38 %) mit nicht refraktärer generalisierter Myasthenia gravis umfasst. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden keine Daten für die Teilpopulation der therapierefraktären Patientinnen und Patienten der CHAMPION Studie entsprechend der Definition in der Studie REGAIN nachgereicht.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Ravulizumab zur Behandlung AChR-AK-positiver Erwachsener mit generalisierter Myasthenia gravis als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung wurden die Ergebnisse der Phase 3-Studie CHAMPION, sowie ein indirekter Vergleich basierend auf dieser Studie und der Studie REGAIN zu Eculizumab vorgelegt.

In der Studie CHAMPION wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab gegenüber Placebo – jeweils ggf. zusätzlich zur Standardtherapie – verglichen. Es liegen somit keine direkt vergleichenden Daten für Ravulizumab gegenüber der im vorliegenden Verfahren angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Darüber hinaus ist der vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellte indirekte Vergleich mittels IPW über den Brückenkomparator Placebo zum Vergleich von Ravulizumab gegenüber Eculizumab zur Ableitung des Zusatznutzens für die Teilpopulation der therapierefraktären Patientinnen und Patienten nicht geeignet, da nicht von einer ausreichenden Ähnlichkeit der Studienpopulationen ausgegangen werden kann.

Für Erwachsene mit AChR-AK-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen, liegen somit keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Ravulizumab findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Da die zweckmäßige Vergleichstherapie im laufenden Verfahren angepasst wurde, wird dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit eingeräumt, ein neues Nutzenbewertungsdossier unter Berücksichtigung der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie beim G-BA einzureichen. Das Ziel dieser Bewertung besteht darin, Aussagen über den Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber einer Therapie mit Efgartigimod alfa oder Eculizumab für Erwachsene mit AChR-AK-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen, treffen zu können. Darüber hinaus können überarbeitete Angaben zu den Patientenzahlen vorgelegt werden.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse eines Vergleiches von Ravulizumab mit einem Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie

vorgelegt werden. Eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. November 2023 wird als angemessen erachtet.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Ravulizumab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab vorzulegen (§ 4 Absatz 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt. Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Ravulizumab aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Ravulizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Ultomiris wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Azetylcholinrezeptor (AChR)- Antikörper-positiven Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG).“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa vom G-BA bestimmt.

Für die Nutzenbewertung von Ravulizumab legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Phase 3-Studie CHAMPION, sowie ein indirekter Vergleich basierend auf dieser Studie und der Studie REGAIN zu Eculizumab vor.

In der Studie CHAMPION wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab gegenüber Placebo – jeweils gegebenenfalls zusätzlich zur Standardtherapie – verglichen. Es liegen somit keine direkt vergleichenden Daten für Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Darüber hinaus ist der vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellte indirekte Vergleich mittels IPW über den Brückenkomparator Placebo zum Vergleich von Ravulizumab gegenüber Eculizumab zur Ableitung des Zusatznutzens für die Teilpopulation der therapierefraktären Patientinnen und Patienten nicht geeignet, da nicht von einer ausreichenden Ähnlichkeit der Studienpopulationen ausgegangen werden kann.

Für Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen, liegen somit keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Der Beschluss ist bis zum 01. November 2023 befristet.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen für die Patientinnen und Patienten mit refraktärer generalisierter AChR-AK-positiven generalisierter Myasthenia gravis als Annäherung an die Zielpopulation des Anwendungsgebietes zugrunde. Die Angaben sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Insbesondere da unklar ist, in welchem Umfang Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere von der vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Operationalisierung umfasst sind.

Darüber hinaus wurden Patientinnen und Patienten, die bereits eine Zusatztherapie zur Standardbehandlung erhalten haben und keine der Operationalisierung entsprechenden Symptomatik aufwiesen, nicht bei der Berechnung berücksichtigt.

In einem kürzlich vorangegangenen Verfahren zu dem Wirkstoff Efgartigimod alfa wurde dem Beschluss vom 16. Februar 2023 eine deutlich höhere Anzahl an Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver generalisierter Myasthenia gravis in der GKV zugrunde gelegt (ca. 14 000 – 16 800). Diese Abweichungen sind auf die Anpassung der Patientenpopulation im vorliegenden Verfahren unter Berücksichtigung der aktualisierten S2k-Leitlinie sowie der Stellungnahmen klinischer Experten zurückzuführen.

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 Ultomiris (Wirkstoff: Ravulizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. Januar 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ravulizumab muss durch in der Therapie mit neuromuskulären Erkrankungen erfahrenen Ärztinnen und Ärzten erfolgen. 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 enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen bezüglich des unter Ravulizumab erhöhten Risikos einer Meningokokken-Infektion.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. April 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/ Patientin bzw. 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.

Ogleich der Wirkstoff Eculizumab nicht – wie Ravulizumab und Efgartigimod alfa – explizit für eine Zusatztherapie zur Standardbehandlung zugelassen ist, wird in Bezug auf die Ausführungen des Assessment Report der europäischen Zulassungsbehörde (EMA/CHMP/400124/2019) davon ausgegangen, dass Eculizumab grundsätzlich als Add on Therapie zur Standardbehandlung eingesetzt werden soll. Dies wird auch durch entsprechende Aussagen in der S2k-Leitlinie gestützt.

Somit fallen die Kosten für eine Standardbehandlung sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie gleichermaßen an und werden deshalb nicht separat aufgeführt.

Ein Behandlungszyklus von Efgartigimod alfa dauert 4 Wochen. Weitere Behandlungszyklen werden patientenindividuell entsprechend der klinischen Beurteilung und frühestens 7 Wochen nach der ersten Infusion durchgeführt.

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

Verbrauch:

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

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

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					
Ravulizumab	3 300 mg	3 300 mg	3 x 1 100 mg	6,5	19,5 x 1 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eculizumab	1200 mg	1200 mg	4 x 300 mg	22,8 - 30,4	91,2 -121,6 x 300 mg
Efgartigimod alfa	10 mg / kg KG	770 mg	2 x 400 mg	4 – 29,6	8 – 59,2 x 400 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 (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ravulizumab 1 100 mg	1 IFK	19 281,15 €	2,00 €	786,11 €	18 493,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eculizumab 300 mg	1 IFK	5.877,85 €	2,00 €	574,44 €	5.301,41 €
Efgartigimod alfa	1 IFK	9 522,39 €	2,00 €	926,63 €	8 593,76 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Steuer: 1. April 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. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

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

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfssteuer“, 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 Hilfssteuer 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.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Ravulizumab 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 9. März 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 5. Oktober 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 19. Oktober 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ravulizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 21. Oktober 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 Ravulizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Januar 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Februar 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Februar 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 6. März 2023 statt.

Am 12. April 2023 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom 12. April 2023 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 30. Januar 2023. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

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 Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. April 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. April 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. März 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	05. Oktober 2022	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Positive Opinion
AG § 35a	1. März 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. April 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung.
AG § 35a	15.03.2023 05.04.2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. April 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. April 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. April 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken