

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)
Avacopan (Granulomatose mit Polyangiitis oder
mikroskopische Polyangiitis, Kombination mit Rituximab oder
Cyclophosphamid)

Vom 4. August 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels.....	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Avacopan (Tavneos) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	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.....	11
3.	Bürokratiekostenermittlung	16
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.

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 Avacopan ist der 15. Februar 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 11. Februar 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Avacopan zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer, aktiver Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopischer Polyangiitis 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 16. Mai 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 G12-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung 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 Avacopan 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 Avacopan (Tavneos) gemäß Fachinformation

Tavneos ist in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschema indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. August 2022):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Avacopan in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschema wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA) liegt für Avacopan in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschema ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V wird die zulassungsbegründende Phase III Studie ADVOCATE (CL010_168) herangezogen.

Darüber hinaus hat der pharmazeutische Unternehmer die Studie CLEAR (CL002_168) vorgelegt. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, 3-stufige Phase-II-Studie mit einer Behandlungsdauer von 12 Wochen zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Avacopan bei Erwachsenen mit GPA, MPA oder einer renal limitierten Vaskulitis. Die CLEAR Studie liefert bei einer deutlich kürzeren Behandlungsdauer keine für die Nutzenbewertung relevanten Informationen, die über die der 52-wöchigen ADVOCATE-Studie hinausgehen. Zudem hatte in der Studie eine Anpassung der Glukokortikoid-Therapie – entgegen den Vorgaben der Fachinformation, Glukokortikoide wie klinisch indiziert einzusetzen – den Abbruch der Studienmedikation zur Folge. Insgesamt wird daher die CLEAR Studie für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Bei der ADVOCATE-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, kontrollierte Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Avacopan gegenüber Prednison, jeweils in Kombination mit einer Hintergrundtherapie, verglichen wurde. Eingeschlossen wurden 328 Erwachsene und 3 Jugendliche mit einer schweren aktiven GPA oder MPA, die eine Behandlung mit Cyclophosphamid (CYC) oder Rituximab (RTX) erfordert. Bei der Mehrzahl der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer wurde die Erkrankung neu diagnostiziert. 31 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer wiesen eine rezidivierende GPA oder MPA auf. Bei Studieneinschluss musste mindestens eines der folgenden Kriterien in Bezug auf den Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) erfüllt sein: ≥ 1 schweres Item („Major Items“) oder ≥ 3 weniger schwere Items („Minor Items“) oder ≥ 2 nierenbezogene Items. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten (81 % im Avacopan-Arm, 82 % im Prednison-Arm) wiesen eine Beteiligung der Niere zu Baseline auf. Die geschätzte

glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) durfte jedoch bei Studieneintritt nicht weniger als 15 ml/min/1,73 m² betragen und es durfte keine Dialysepflicht bestehen, so dass für diese Patientinnen und Patienten für das vorliegende Anwendungsgebiet keine Daten vorliegen. Darüber hinaus waren Patientinnen und Patienten mit einer alveolären Hämorrhagie, die eine invasive Beatmung erfordert, ausgeschlossen.

Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 und stratifiziert nach „Hintergrundtherapie“ (RTX vs. CYC), „ANCA-Spezifität“ (MPO vs. PR3) und „AAV-Status“ (neu diagnostiziert vs. rezidivierend) entweder einer Behandlung mit Avacopan oder einer Behandlung mit Prednison jeweils in Kombination mit Placebo zugeteilt.

Im Interventionsarm wurde Avacopan über 52 Wochen gemäß Fachinformation (zweimal täglich 30 mg) angewandt. Im Vergleichsarm erhielten die Patienten und Patientinnen zu Studienbeginn 60 mg/Tag Prednison, was über einen Zeitraum von 14 Wochen auf 5 mg/Tag reduziert und nach insgesamt 20 Wochen vollständig ausgeschlichen wurde.

In Leitlinien^{2,3,4} wird vor allem eine Reduktion der Glukokortikoid-Dosierung unter die Cushing-Schwelle als längerfristiges Ziel diskutiert. Entsprechend klinischer Experten hat sich jedoch auch das komplette Ausschleichen der Glukokortikoide als Therapieziel in der klinischen Versorgung etabliert. Insgesamt scheint es sich bei dem gewählten Glukokortikoid-Ausschleichtschemata im Vergleich mit den Ausführungen aktueller Leitlinien allerdings um ein schnelles Vorgehen zu handeln.

Nicht im Rahmen der Studie angewendete Glukokortikoide mussten während der Studiendauer möglichst vermieden werden. Die Anwendung von Glukokortikoiden war jedoch aufgrund einer behandlungsbedürftigen Komorbidität (wie Nebenniereninsuffizienz) oder bei einer Verschlechterung, ausbleibender Besserung oder Neuauftreten der Erkrankung erlaubt. Der Anteil der Personen mit Einnahme von Glukokortikoiden als Begleitmedikation (umfasst alle nicht im Rahmen der Studie verabreichten Glukokortikoide) lag im Avacopan-Arm bei 86 %, im Prednison-Arm bei 91 %.

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen und Patienten eine Hintergrundtherapie: Entweder Rituximab wöchentlich für die ersten 4 Wochen oder Cyclophosphamid (intravenös oder oral) für die ersten 13 bzw. 14 Wochen gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Azathioprin oder gegebenenfalls Mycophenolatmofetil bis zum Studienende. Die Kombinationstherapie mit Rituximab kam in der ADVOCATE häufiger zum Einsatz (65 % der Patientinnen und Patienten). Entgegen aktueller Leitlinienempfehlungen wurde im Anschluss an die Behandlung mit Rituximab keine Erhaltungstherapie eingeleitet.

Als Endpunkte wurden in der ADVOCATE Studie unter anderem der Anteil der Patientinnen und Patienten in Remission (nach 26 Wochen) und in anhaltender Remission (nach 52 Wochen) erfasst. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

² Yates M, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(9):1583-1594.

³ Schirmer et al. S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2017; 76: 77–104

⁴ Mendel A, et al. CanVasc consensus recommendations for the management of antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: 2020 update. *J Rheumatol* 2021;48(4):555-566.

Mortalität

In der Kategorie „Mortalität“ wurde kein Endpunkt ausgewertet. Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserfassung erhoben. Bis zum Studienende traten 2 (1 %) Todesfälle im Avacopan-Arm und 4 (2 %) Todesfälle im Prednison-Arm auf.

Morbidität

Remission und anhaltende Remission

Sowohl die Remission als auch der Erhalt einer Remission sind im vorliegenden Anwendungsgebiet zentrale Therapieziele und von hoher klinischer Relevanz. Der pharmazeutische Unternehmer operationalisiert den Endpunkt „Remission“ als das Erreichen eines Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) von 0 in Woche 26 ohne Einnahme von Glukokortikoiden zur Behandlung der mit antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern (ANCA) assoziierten Vaskulitis in den 4 Wochen vor Woche 26. Die „Anhaltende Remission“ war definiert als Remission in Woche 26 ohne Rezidiv bis Woche 52, ein BVAS von 0 zu Woche 52 und keine Einnahme von Glukokortikoiden zur Behandlung der ANCA-assoziierten Vaskulitis in den 4 Wochen vor Woche 52.

Beim BVAS handelt es sich um ein Instrument zur Messung der Krankheitsaktivität von Personen mit systemischer Vaskulitis, das vom ärztlichen Personal ausgefüllt wird. Der BVAS ist in 9 organbasierte Systeme unterteilt, wobei jeder Abschnitt Symptome bzw. Anzeichen enthält, die bei einer systemischen Vaskulitis typisch für die Beteiligung des jeweiligen Organs sind. Obgleich der BVAS auch Items umfasst, deren Beurteilung auf bildgebenden Verfahren und Laborparametern basieren, die einzeln betrachtet nicht per se patientenrelevant sind, wird die Abwesenheit jeglicher Krankheitsaktivität (BVAS = 0) als patientenrelevant erachtet. Für die Nutzenbewertung werden die Endpunkte daher herangezogen.

Im Avacopan-Arm erreichten 72 % Personen eine Remission in Woche 26, im Prednison-Arm 70 %. Für den Endpunkt „Remission“ zeigte sich zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied.

Eine „anhaltende Remission“ erreichten 66 % der Patientinnen und Patienten im Avacopan-Arm und 55 % im Prednison-Arm. Auf Basis des stratifizierten 1-seitigen p-Werts ergab sich für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan im Vergleich mit Prednison. Das relative Risiko und Konfidenzintervall auf Basis einer nach den drei Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung adjustierten Analyse wurden trotz Präspezifizierung vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Da der p-Wert der adjustierten Analyse jedoch für einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Avacopan spricht, ergeben sich daraus keine Konsequenzen.

Für den Endpunkt „anhaltende Remission“ zeigte sich darüber hinaus eine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal „AAV-Status“ (nicht stratifizierte Analyse). Für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter ANCA-assoziiierter Vaskulitis zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Für die Subgruppe mit rezidivierender ANCA-assoziiierter Vaskulitis zeigte sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan. Patientinnen und Patienten mit rezidivierender ANCA-assoziiierter Vaskulitis erhielten zum überwiegenden Teil (88 %) Rituximab als Hintergrundtherapie. Da nicht auszuschließen ist, dass die Art der Hintergrundtherapie dieses Ergebnis beeinflusst hat und sich auch für weitere in der Nutzenbewertung herangezogene Endpunkte für das Subgruppenmerkmal jeweils keine statistisch signifikante Interaktion zeigte, wird die Effektmodifikation für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Rezidive

Das Auftreten von Rezidiven verbunden mit dem Auftreten einer spürbaren Symptomatik wird als patientenrelevant erachtet. Der Endpunkt „Rezidiv“ war operationalisiert als eine Verschlechterung der ANCA-assoziierten Vaskulitis nach Erreichen einer Remission in Woche 26. Die Einstufung als Rezidiv erfolgte in der ADVOCATE Studie bei Neuauftreten von:

- ≥ 1 schwerem Item im BVAS (z. B. Item „Anstieg Serumkreatinin um 30 % oder Reduktion Kreatinin-Clearance um $> 25\%$ “) oder
- ≥ 3 weniger schweren Items im BVAS (z. B. Items „Infiltrate“, „Proteinurie“ und „Hämaturie“) oder
- 1 oder 2 weniger schweren Items im BVAS an 2 aufeinanderfolgenden Visiten.

Eine Einstufung als Rezidiv kann demnach ausschließlich auf bildgebenden Verfahren sowie Laborparametern beruhen. Eine für Patientinnen und Patienten wahrnehmbare Symptomatik muss in der vorliegenden Operationalisierung nicht vorliegen. Dabei ist nicht abschätzbar, wie hoch der Anteil der Personen mit Rezidiv ist, bei denen das Rezidiv auf Basis asymptomatischer, nicht unmittelbar patientenrelevanter Befunde diagnostiziert wurde. Insgesamt traten im Studienverlauf nur wenige Rezidive auf.

Die Analysen zum Endpunkt „Rezidiv“ sind außerdem nur eingeschränkt interpretierbar, da der Anteil der Personen mit einem Rezidiv und die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs von Merkmalen, wie „Erreichen einer Remission“ und „Zeit bis zur Remission“, abhängen, die erst nach der Randomisierung erfasst werden können. Eine Aufrechterhaltung der per Randomisierung erlangten Strukturgleichheit der Studienarme kann dadurch möglicherweise nicht gewährleistet werden.

Der Endpunkt Rezidiv wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Unterschreitung der Cushing-Schwelle

Da der Einsatz von Glukokortikoiden, insbesondere in hohen Dosierungen über längere Zeiträume zu häufigem Auftreten von Nebenwirkungen und Langzeitfolgen führen kann, ist die Reduktion der Dosierung der Glukokortikoide, insbesondere das dauerhafte Unterschreiten der Cushing-Schwelle, im vorliegenden Anwendungsgebiet von besonderer Bedeutung. Die dauerhafte Reduktion der Dosierung der Glukokortikoide unter die sogenannte Cushing-Schwelle wird daher als ein relevantes Surrogat für die Vermeidung Glukokortikoid-induzierter Nebenwirkungen angesehen.

Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer post hoc Analysen zum Endpunkt „Cushing-Schwelle“ operationalisiert als den Anteil an Personen, bei denen die durchschnittliche Einnahme von Glukokortikoiden von $\geq 7,5$ mg/Tag zwischen Tag 1 und Woche 26 auf $< 7,5$ mg/Tag zwischen Woche 26 und Woche 52 reduziert wurde, vorgelegt.

Die vorgelegten Daten sind jedoch insgesamt widersprüchlich und werden daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde in der ADVOCATE Studie anhand der visuellen Analogskala des European Quality of Life -5-Dimensions (EQ 5D-VAS) erhoben. Es zeigte sich zu Woche 26 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Zu Woche 52 lag

hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan im Vergleich mit Prednison vor. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g liegt dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2, sodass die klinische Relevanz dieses Effektes nicht einschätzbar ist.

Nierenfunktion (eGFR)

Die Auswertung zur Nierenfunktion erhoben mittels der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) erfolgte nur bei Patientinnen und Patienten mit Nierenbeteiligung zu Baseline (≥ 1 nierenbezogenes Item des BVAS). Durch diese-Operationalisierung bleibt unklar, ob sich bei Patientinnen und Patienten ohne Nierenbeteiligung zu Baseline im Verlauf der Studie die eGFR verschlechterte. Zudem sind die vorgelegten Analysen zum Endpunkt „Nierenfunktion“ nur eingeschränkt interpretierbar, da dieser nur bei Personen mit einer Nierenbeteiligung zu Baseline ausgewertet wurde und dadurch die durch Randomisierung erlangte Strukturgleichheit der Studienarme möglicherweise nicht aufrechterhalten werden konnte.

Der Endpunkt „Nierenfunktion“ wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Lebensqualität

In der Studie ADVOCATE wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des Summenscores des Short Form-36 Health Survey (SF-36) erhoben.

Während sich zu den Wochen 26 und 52 für den psychischen Summenscore (MCS) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zeigte, lag für den körperlichen Summenscore (PCS) sowohl zu Woche 26 als auch zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan vor. Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2, sodass die klinische Relevanz dieses Effektes nicht einschätzbar ist.

Nebenwirkungen

Es wurden für die Auswertungen der Endpunkte der Kategorie „Nebenwirkungen“ unerwünschte Ereignisse (UE) berücksichtigt, die ab der ersten Dosis der Studienmedikation an Tag 1 bis Woche 60, d.h. einschließlich dem Follow-up von 8 Wochen nach Behandlungsende, auftraten.

Für die Gesamtraten der schwerwiegenden UE (SUE) und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für UE zeigte sich auf Ebene der MedDRA-Systemorganklassen (SOC) und der Preferred Terms (PT) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan im Vergleich mit Prednison für die SOC „Augenerkrankungen“, „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ und „Endokrine Erkrankungen“.

Eine statistische Auswertung für schwere UE legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor. Die Ergebnisse zu den schweren UE sind daher nicht bewertbar.

Für SUE zeigten sich auf Ebene der SOC und PT keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Der Anteil der Personen mit einem „UE von Interesse“ war zwischen den Studienarmen in den durch den pharmazeutischen Unternehmer definierten Kategorien „Infektionen“, „Erhöhte Werte in Leberfunktionstests“, „Erniedrigte Leukozytenzahl“ und „Überempfindlichkeit“ ähnlich.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Kategorie Nebenwirkungen mit Unsicherheiten behaftet, da der pharmazeutische Unternehmer keine Auswertungen vorgelegt hat, in denen Ereignisse in Bezug auf die Grunderkrankung (erfasst über den PT „Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper-positive Vaskulitis“) aus den Gesamtraten der UE, schweren UE (Grad ≥ 3), SUE und Abbrüche wegen UE herausgerechnet wurden.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung von Avacopan zur Behandlung Erwachsener mit schwerer aktiver GPA oder MPA liegen Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie ADVOCATE zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen im Vergleich zu Prednison vor. In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen und Patienten zusätzlich als Hintergrundtherapie entweder Cyclophosphamid (gefolgt von Azathioprin oder Mycophenolatmofetil) oder Rituximab, sowie gegebenenfalls Glukokortikoide.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigte sich weder ein Vor- noch ein Nachteil.

In der Kategorie der Morbidität liegt für den patientenrelevanten Endpunkt „anhaltende Remission“ ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Avacopan vor, während sich für den Endpunkt „Remission“ weder Vor- noch Nachteile zeigten. Für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ wurde zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan beobachtet, wobei die klinische Relevanz dieses Effektes jedoch nicht einschätzbar ist.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels des SF-36 zeigte sich für den psychischen Summenscore kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Avacopan und Prednison. Für den körperlichen Summenscore wurde ein statistisch signifikanter Vorteil zu Woche 26 und 52 beobachtet, wobei die klinische Relevanz jedoch nicht einschätzbar ist.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen lässt sich für Avacopan weder ein Vor- noch ein Nachteil gegenüber Prednison, jeweils in Kombination mit einem Cyclophosphamid- oder Rituximab-Behandlungsregime, feststellen. Im Detail zeigte sich für UE auf Ebene der SOC und der PT jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan im Vergleich mit Prednison für „Augenerkrankungen“, „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ und „Endokrine Erkrankungen“.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse lässt sich für Avacopan basierend auf dem statistisch signifikanten Vorteil im Morbiditätsendpunkt „anhaltende Remission“ ein Zusatznutzen ableiten, der im Ausmaß als gering beurteilt wird.

Aussagekraft der Nachweise

Für die vorliegende Nutzenbewertung zugrunde gelegte randomisierte, kontrollierte Studie ADVOCATE wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingeschätzt.

Unsicherheiten ergeben sich vor allem aufgrund der entgegen aktueller Leitlinienempfehlungen fehlenden Erhaltungstherapie im Anschluss an die initiale Behandlung mit Rituximab.

Um die Nachhaltigkeit der Effekte, insbesondere den Erhalt der Remission, abbilden zu können, wäre auch unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der klinischen Experten und der Ausführungen des Public Assessment Reports der EMA (EPAR) zudem eine längere Studiendauer notwendig gewesen.

In der Gesamtschau resultiert aus den genannten Unsicherheiten bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Tavneos mit dem Wirkstoff Avacopan. Das Arzneimittel Tavneos wurde als Orphan Drug zugelassen. Avacopan ist in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschema indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA).

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der zulassungsbegründenden, 52-wöchigen randomisierten kontrollierten Studie ADVOCATE herangezogen, in der Avacopan mit Prednison jeweils zusätzlich zu einem Cyclophosphamid- oder Rituximab-Behandlungsregime verglichen wurde.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für den patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt „anhaltende Remission“ zu Woche 52 liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Avacopan vor, während sich für den Endpunkt „Remission“ weder Vor- noch Nachteile zeigten. Für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ wurde zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan beobachtet, jedoch ist die klinische Relevanz nicht einschätzbar.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels des SF-36 zeigte sich für den psychischen Summenscore kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Avacopan und Prednison. Für den körperlichen Summenscore wurde hingegen ein statistisch signifikanter Vorteil zu Woche 26 und 52 beobachtet, jedoch ist die klinische Relevanz nicht einschätzbar.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen lässt sich für Avacopan weder ein Vorteil noch ein Nachteil gegenüber Prednison, jeweils in Kombination mit einem Cyclophosphamid- oder Rituximab-Behandlungsregime, feststellen.

Unsicherheiten ergeben sich vor allem aufgrund der entgegen aktueller Leitlinienempfehlungen fehlenden Erhaltungstherapie im Anschluss an die initiale Behandlung mit Rituximab. Außerdem wäre eine längere Studiendauer notwendig gewesen, um die Nachhaltigkeit der Effekte, insbesondere den Erhalt der Remission, abbilden zu können.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Avacopan in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschema festgestellt.

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). Die Angaben folgen den Darstellungen des pharmazeutischen Unternehmers und der Bewertung des IQWiG.

Insgesamt sind die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation als unsicher einzustufen. Die maßgeblichen Gründe hierfür sind die Verwendung nicht nachvollziehbarer Anteilswerte und Annahmen, sowie die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte Operationalisierung einer schweren, aktiven Krankheitsform.

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 Tavneos (Wirkstoff: Avacopan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Mai 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Avacopan sollte durch in der Therapie mit GPA oder MPA erfahrenen Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Avacopan wurde bei Patientinnen und Patienten mit schwerwiegender Erkrankung, die sich als alveoläre Hämorrhagie manifestiert, die eine invasive Beatmung erfordert, und bei Patientinnen und Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) unter 15 ml/min/1,73m², die dialysepflichtig sind, eine Dialyse oder eine Plasmaaustausch-Behandlung benötigen, nicht untersucht.

Um das Sicherheitsprofil von Avacopan bezüglich z.B. Leberschädigung, schwerer Infektionen, Malignitäten und kardiovaskulärer Ereignisse weiter zu charakterisieren, wurde mit Zulassung von der EMA eine Post-Authorisation Safety Study (PASS) gefordert.

2.4 Therapiekosten

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

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.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Avacopan in Kombination mit einem Rituximab - oder Cyclophosphamid - Dosierungsschema</i>				
<i>Avacopan in Kombination mit Rituximab und ggf. Glukokortikoiden</i>				
Avacopan	2 x täglich	365	1	365
Rituximab	Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28 – Tage Zyklus	1	4	4
Prednisolon	1 x täglich	patienten-individuell unterschiedlich	1	patientenindividuell unterschiedlich
<i>Avacopan in Kombination mit Cyclophosphamid (intravenös)⁵ und ggf. Glukokortikoiden</i>				
Avacopan	2 x täglich	365	1	365
Cyclophosphamid i.v.	Tag 1 eines 14- – 21 – Tage Zyklus	4,3 – 6,5 ⁶	1	4,3 – 6,5s
Prednisolon	1 x täglich	patientenindividuell unterschiedlich	1	patientenindividuell unterschiedlich
<i>Avacopan in Kombination mit Cyclophosphamid (peroral)⁵ und ggf. Glukokortikoiden</i>				
Avacopan	2 x täglich	365	1	365
Cyclophosphamid p.o.	1 x täglich	98 ⁷	1	98
Prednisolon	1 x täglich	patientenindividuell unterschiedlich	1	patientenindividuell unterschiedlich

Verbrauch:

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁸

⁵ Im Anschluss an die Behandlung mit Cyclophosphamid sollte laut Fachinformation (Tavneos, Stand 01/2022) Azathioprin oder ggf. Mycophenolatmofetil zusammen mit Avacopan eingesetzt werden. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten werden diese nicht berücksichtigt, da sie für das zu bewertende Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind.

⁶ Es wird eine maximale Dauer von 13 Wochen = 91 Tage herangezogen.

⁷ Es wird eine maximale Dauer von 14 Wochen = 98 Tage herangezogen.

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

Initiale Induktionsschemata bleiben generell 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.

Die Dosierung der oralen Kortikosteroide wird im Verlauf der Behandlung patientenindividuell eingesetzt und folgt keiner konkreten Standarddosierung. Aus der Gruppe der Glukokortikoide wurde aus wirtschaftlichen Gründen beispielhaft Prednisolon dargestellt mit den Wirkstärken 5 mg und 20 mg. Darüber hinaus gibt es Packungen mit einer Wirkstärke von 1 mg, 2 mg, 10 mg und 50 mg.

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					
<i>Avacopan in Kombination mit einem Rituximab - oder Cyclophosphamid - Regime</i>					
<i>Avacopan in Kombination mit Rituximab und ggf. Glukokortikoiden</i>					
Avacopan	10 mg bzw. 20 mg	30 mg	3 x 10 mg	365	1095 x 10 mg
Rituximab	375 mg/ m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	4	12 x 100 mg + 4 x 500 mg
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich				
<i>Avacopan in Kombination mit Cyclophosphamid (intravenös)⁵ und ggf. Glukokortikoiden</i>					
Avacopan	10 mg bzw. 20 mg	30 mg	3 x 10 mg	365	1095 x 10 mg
Cyclophosphamid i.v.	15 mg/ kg KG = 1 155 mg	1 155 mg	(1 x 1 000 mg + 1 x 200 mg) - 3 x 500 mg	4,3 – 6,5	(4,3 x 1 000 mg + 4,3 x 200 mg) - 19,5 mg x 500 mg
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich				
<i>Avacopan in Kombination mit Cyclophosphamid (peroral)⁵ und ggf. Glukokortikoiden</i>					
Avacopan	10 mg bzw. 20 mg	30 mg	3 x 10 mg	365	1095 x 10 mg
Cyclophosphamid p.o.	2 mg/kg = 154 mg	154 mg	3 x 50 mg ⁹	98	294 x 50 mg
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich				

⁹ Die Tabletten sind nicht dosisgleich teilbar.

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	Packungsg röße	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Avacopan 10 mg	180 HKP	8 620,72 €	1,77 €	489,04 €	8 129,91 €
Cyclophosphamid 50 mg ¹⁰	100 UTA	49,75 €	1,77 €	0,00 €	47,98 €
Cyclophosphamid 200 mg	10 PIJ	62,87 €	1,77 €	2,86 €	58,24 €
Cyclophosphamid 500 mg	6 PIJ	84,55	1,77 €	9,28 €	73,50 €
Cyclophosphamid 1 000 mg	6 PIJ	127,65 €	1,77 €	6,44 €	119,44 €
Prednisolon 5 mg ¹⁰	100 TAB	15,40 €	1,77 €	0,33 €	13,30 €
Prednisolon 20 mg ¹⁰	100 TAB	21,59 €	1,77 €	0,82 €	19,00 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	717,18 €	1,77 €	33,50 €	681,91 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	1 777,30 €	1,77 €	84,18 €	1 691,35 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln, IFK = Infusionslösungskonzentrat, PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, TAB = Tabletten, UTA = Überzogene Tabletten					

Stand Lauer-Tabaxe: 15. Juli 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 regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für

¹⁰ Festbetrag

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.

Diagnostik einer Hepatitis B - Infektion

Patientinnen bzw. Patienten sind auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Rituximab eingeleitet wird.

Prämedikation zur Prophylaxe

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5aSGB 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	Art der Leistung	Kosten/ Packung/ Leistung	Behandlungs- tage /Jahr	Jahreskosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel: Avacopan				
Nicht zutreffend				
Kombinationstherapie				
Rituximab	HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigen-Status (GOP-Ziffer 32781)	5,50 €	1	5,50 €
	Hepatitis-B Antikörper- Status (GOP-Ziffer 32614)	5,90 €	1	5,90 €
	Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 1 mg/ 10 kg = 7,7 mg a 5 ILO	15,32 € ¹¹	4	30,64 €
	Antipyretika z.B. Paracetamol oral 1 000 10 TAB ⁶	0,97 € ¹²	4	0,97 €

¹¹ Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §§ 130 und 130a SGB V

¹² Errechnet sich aus dem Apothekenabgabepreis von 1,06 € abzüglich 0,05 € (Abschlag nach 130 SGB V) und 0,04 € (Abschlag nach 130 a SB V).

	Methylprednisolon 100 mg 10 TAB	58,02 € ¹³	1 - 4	58,02 €
--	------------------------------------	-----------------------	-------	---------

Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Am 11. Februar 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Avacopan beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 16. Mai 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 7. Juni 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Juni 2022 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 7. Juli 2022 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der

¹³ Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §§ 130 und 130a SGB V unter Berücksichtigung einer Kombination aus 40 mg + 16 mg + 4 mg Tabletten.

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 26. Juli 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. August 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Mai 2022	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	15. Juni 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juni 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	6. Juli 2022 20. Juli 2022	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juli 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. August 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. August 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken