



IQWiG-Berichte – Nr. 1352

**Avacopan
(Granulomatose mit
Polyangiitis oder
mikroskopische Polyangiitis) –
Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G22-05
Version: 1.0
Stand: 10.05.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Avacopan (Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopische Polyangiitis) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

11.02.2022

Interne Auftragsnummer

G22-05

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Christof Iking-Konert, Stadtspital Zürich und Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Kathrin Wohlföhner
- Sarah Mostardt
- Corinna ten Thoren

Schlagwörter

Avacopan, Wegener-Granulomatose, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

Avacopan, Granulomatosis with Polyangiitis, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	10
3.2.1 Behandlungsdauer	10
3.2.2 Verbrauch	10
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	10
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	10
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	11
3.2.6 Versorgungsanteile	11
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	12
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	13
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	14
5 Literatur	15
Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	12
Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vorgehen des pU bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation.....	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAV	ANCA-assoziierte Vaskulitis
aG-DRG	German Diagnosis-related Group ohne Pflegepersonalkosten
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
MPA	mikroskopische Polyangiitis
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Avacopan ist ein Arzneimittel zur Behandlung der Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder der mikroskopischen Polyangiitis (MPA). Avacopan ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

¹ nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die GPA und MPA stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation [2]. Demnach wird Avacopan in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschema zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit schwerer, aktiver GPA oder MPA angewendet.

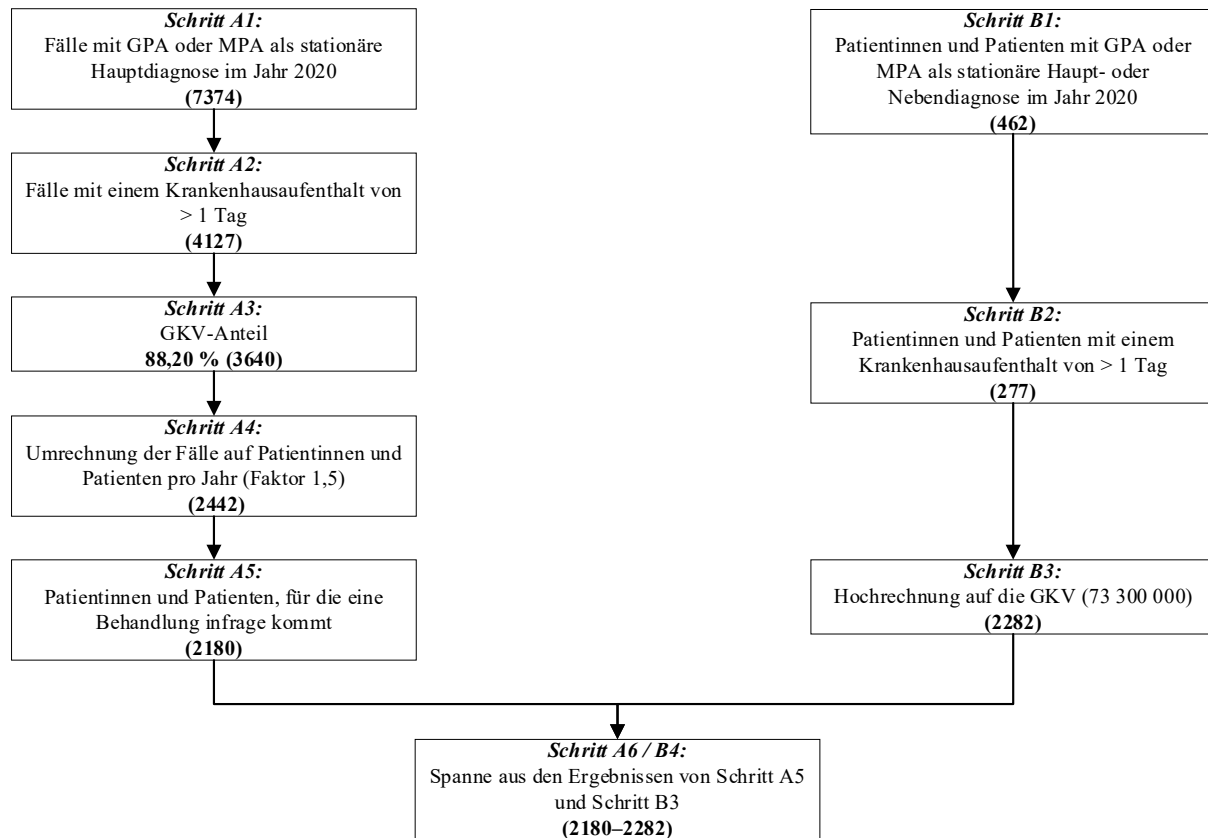
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über 2 verschiedene Herleitungswege und weist somit eine Spanne für diese aus.

Dabei stellt der Datensatz der voll- und teilstationären Krankenhausleistungen, welcher gemäß § 21 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) von den Krankenhäusern an das Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) übermittelt wird, die Datengrundlage zur Ermittlung der Untergrenze dar. Diese enthalten u. a. Leistungsdaten zu allen entlassenen voll- und teilstationären Behandlungsfällen bei Versorgung in Haupt- oder Belegabteilungen [3]. Die der Analyse zugrundeliegenden fallbezogenen Daten wurden dem InEK Datenbrowser entnommen und stammen laut pU aus der Datenlieferung für das Jahr 2020 (Datenstand 29.11.2021), gruppiert nach den deutschen diagnosebezogenen Fallgruppen ohne Pflegepersonalkosten (aG-DRG) der Version 2020.

Als Ausgangsbasis für die Berechnung der Obergrenze dient eine Analyse von GKV-Abrechnungsdaten der BARMER Krankenkasse von etwa 8,9 Millionen Versicherten aus dem Jahr 2020 [4].

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergibt sich aus den Ergebnissen der beiden Herleitungswege. Wie in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt, geht der pU dabei wie folgt vor:



Angabe der Anzahl an Personen für den jeweiligen Schritt in Klammern

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GPA: Granulomatose mit Polyangiitis; KHEntgG:

Krankenhausentgeltgesetz; MPA: mikroskopische Polyangiitis; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Vorgehen des pU bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation

Herleitungsweg A: Ermittlung der Zielpopulation anhand der Datenlieferung nach § 21 KHEntgG

Schritt A1: Fälle mit GPA oder MPA als stationäre Hauptdiagnose im Jahr 2020

Zunächst bestimmt der pU auf Basis der Angaben im InEK Datenbrowser für das Jahr 2020 die Anzahl der Fälle mit der stationären Hauptdiagnose M31.3 (GPA) oder M31.7 (MPA) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10).

Auf dieser Basis ermittelt der pU eine Anzahl von 7374 Fällen mit GPA oder MPA (n = 4680 mit GPA; n = 2694 mit MPA), die im Jahr 2020 stationär behandelt wurden.

Schritt A2: Fälle mit einem Krankenhausaufenthalt von > 1 Tag

Der pU schränkt die aus Schritt A1 ermittelte Anzahl der Fälle weiter auf diejenigen mit einer schweren und aktiven Form der Erkrankung ein und operationalisiert diese anhand der Anzahl der Fälle, die einen Krankenhausaufenthalt von mehr als 1 Tag aufweisen.

Hierfür ermittelt er zunächst alle Fälle mit der DRG I66H (andere Erkrankungen des Bindegewebes oder Frakturen an Becken und Schenkelhals, ein Belegungstag, ohne bestimmte Biopsie am Herzen) aus der Datenlieferung nach § 21 KHEntgG und zieht diese anschließend von der in Schritt A1 geschätzten Fallzahl ab.

Auf diese Weise berechnet der pU eine Anzahl von 4127 Fällen mit GPA oder MPA (n = 2724 mit GPA; n = 1403 mit MPA), die eine schwere, aktive Form der Erkrankung aufweisen.

Schritt A3: GKV-Anteil

Der pU grenzt die ermittelte Fallzahl weiter auf die Anzahl der Fälle in der GKV ein. Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 88,2 % [5] ermittelt der pU eine Anzahl von 3640 Fällen mit GPA oder MPA (n = 2397 mit GPA; n = 1237 mit MPA) in der GKV.

Schritt A4: Umrechnung der Fälle auf Patientinnen und Patienten pro Jahr (Faktor 1,5)

Der pU weist daraufhin, dass es sich bei den Angaben um die Anzahl der Fälle handelt und eine Patientin bzw. ein Patient mit schwerer GPA oder MPA mehrfach innerhalb eines Jahres im Krankenhaus behandelt werden und somit jeweils als Fall gezählt werden kann. Unter der Annahme des pU, dass eine Patientin bzw. Patient im Durchschnitt 1,5 Behandlungsfälle pro Jahr auslöst, zieht der pU den Faktor 1,5 von Schritt A3 ab und berechnet somit eine Anzahl von 2442 Patientinnen und Patienten mit GPA oder MPA (n = 1598 mit GPA; n = 824 mit MPA).

Schritt A5: Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung infrage kommt

Der pU weist daraufhin, dass laut Fachinformation eine Therapie mit Avacopan nicht für alle Patientinnen und Patienten in Frage kommt. Dazu zählen laut pU z. B. Kinder und Jugendliche, Schwangere und Stillende sowie Patientinnen und Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) unter 15 mL/min/1,73 m², die dialysepflichtig sind, eine Dialyse oder eine Plasmaaustausch-Behandlung benötigen. Für den Anteil der Patientinnen und Patienten aus Schritt A4, für die laut pU eine Behandlung mit Avacopan nicht infrage kommt, zieht der pU einen geschätzten Anteilswert von 10 % ab. Laut pU ergibt sich demzufolge als Untergrenze eine Anzahl von 2180 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (n = 1438 mit GPA; n = 742 mit MPA).

Herleitungsweg B: Ermittlung der Zielpopulation anhand einer Analyse von GKV-Abrechnungsdaten der BARMER Datenbank

Schritt B1: Patientinnen und Patienten mit GPA oder MPA als stationäre Haupt- oder Nebendiagnose im Jahr 2020

Analog zum Vorgehen in Schritt A1 bestimmt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit GPA oder MPA anhand der ICD-10 Diagnosecodes M31.3 (GPA) sowie M31.7 (MPA) im Jahr 2020. Er zieht hierfür Patientinnen und Patienten aus der Datenbank der BARMER Krankenkasse heran, bei denen 1 dieser Diagnosecodes als stationäre Hauptdiagnose vorliegt. Mehrfachzählungen wurden dadurch ausgeschlossen, dass jede Patientin bzw. jeder Patient nur

einmal pro Jahr berücksichtigt wurde, wobei die Hauptdiagnose Vorrang vor der Nebendiagnose hatte [4].

Unter Voraussetzung dieser Einschlusskriterien identifiziert der pU 462 Patientinnen und Patienten mit GPA oder MPA (n = 299 mit GPA; n = 163 mit MPA) in der BARMER Datenbank, die im Jahr 2020 stationär behandelt wurden.

Schritt B2: Patientinnen und Patienten mit einem Krankenhausaufenthalt von > 1 Tag

Entsprechend der Vorgehensweise in Schritt A2 werden von Schritt B1 nun alle Patientinnen und Patienten mit der DRG I66H und nur einem stationären Aufenthaltstag abgezogen, um die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer schweren, aktiven Form der Erkrankung, die einen mehrtägigen stationären Aufenthalt erfordert, zu identifizieren. Demnach ergeben sich 277 Patientinnen und Patienten mit GPA oder MPA (n = 186 mit GPA; n = 91 mit MPA), die eine schwere, aktive Form der Erkrankung aufweisen.

Schritt B3: Hochrechnung auf die GKV (73 300 000)

Auf Basis der Gesamtanzahl der BARMER Versicherten von etwa 8,9 Millionen Versicherten [4] rechnet der pU das Ergebnis aus Schritt B2 auf die Gesamtanzahl der GKV-Versicherten in Deutschland von etwa 73,3 Millionen [6] für das Jahr 2020 hoch.

Als Ergebnis schätzt er als Obergrenze eine Anzahl von 2282 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Zusammenführung der beiden Herleitungswege

Schritt A6/B4: Spanne aus den Ergebnissen von Schritt A5 und Schritt B3

Der pU gibt als Spanne aus den Ergebnissen der Schritte A5 und B3 eine Anzahl von 2180 bis 2282 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch und methodisch nur teilweise nachvollziehbar. Folgende Aspekte sind bei der Herleitung der Zielpopulation kritisch zu sehen:

Herleitungsweg A: Ermittlung der Zielpopulation anhand der Datenlieferung nach § 21 KHEntgG

Zu Schritt A1 und B1: Fälle mit GPA oder MPA als stationäre Hauptdiagnose im Jahr 2020 bzw. Fälle mit einem Krankenhausaufenthalt von > 1 Tag

Der pU operationalisiert diejenigen Patientinnen und Patienten mit einer schweren und aktiven Form der Erkrankung anhand der Anzahl der Fälle, die einen Krankenhausaufenthalt von mehr als 1 Tag aufweisen. Wie der S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (2017) [7] zu entnehmen ist, kann eine Klassifizierung der ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) in 5 Stadien erfolgen, wonach eine schwere Krankheitsform durch Organversagen gekennzeichnet ist. Des Weiteren wird empfohlen, dass Patientinnen und Patienten in auf

Vaskulitiden spezialisierten Zentren betreut werden sollten [7]. Es liegen jedoch keine verbindlichen Kriterien zur Operationalisierung vor, wonach eine schwere, aktive GPA und MPA ausschließlich durch eine stationäre Betreuung von mehr als eintägiger Dauer gekennzeichnet ist. Entsprechend zeigt sich auch in der Analyse der GKV-Abrechnungsdaten der BARMER Datenbank [4], dass eine Behandlung mit Rituximab in der Indikation GPA und MPA auch ambulant erfolgen kann. Der Fachinformation von Avacopan sind ebenfalls Hinweise auf eine Möglichkeit der ambulanten Behandlung zu entnehmen [2].

Insgesamt besteht somit Unsicherheit, inwieweit die gewählte Operationalisierung des pU über den stationären Aufenthalt von > 1 Tag Patientinnen und Patienten mit einer schweren und aktiven Form der Erkrankung hinreichend umfassend und spezifisch erfasst.

Schließlich beziehen sich die Angaben im InEK Datenbrowser zu den Fällen mit GPA oder MPA nicht ausschließlich auf Erwachsene. Im Abgleich mit der „unterjährigen Datenlieferung DRG Januar bis Dezember 2020“ [8] zeigt sich jedoch, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren weniger als 1 % beträgt.

Zu Schritt A3: GKV-Anteil

Der pU veranschlagt für die GPA und die MPA leicht abweichende Werte für den GKV-Anteil: Bei der MPA veranschlagt der pU wie in Modul 3 A angegeben einen Anteilswert von 88,2 %, bei der GPA hingegen einen gerundeten Anteilswert von 88 %. Bei Veranschlagung eines Anteilswertes von 88,2 % für die GPA ergeben sich leicht abweichende Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in den nachfolgenden Berechnungsschritten.

Zu Schritt A4 und A5: Umrechnung der Fälle auf Patientinnen und Patienten pro Jahr (Faktor 1,5) bzw. Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung infrage kommt

Die Umrechnung der Anzahl der Fälle auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit 1 stationären Behandlung pro Jahr durch den pU ist mit Unsicherheit behaftet. Der pU belegt seine Annahme, dass pro Patientin bzw. pro Patient mit schwerer, aktiver Vaskulitis im Durchschnitt 1,5 Fälle ausgelöst werden, nicht mit Quellenangaben.

Ebenfalls nicht näher durch mitgelieferte Quellen vom pU begründet, ist der angesetzte Anteilswert von 10 % zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die nicht für eine Behandlung mit Avacopan infrage kommen. Die Angabe des pU kann daher nicht bewertet werden.

Herleitungsweg B: Ermittlung der Zielpopulation anhand einer Analyse von GKV-Abrechnungsdaten der BARMER Datenbank

Zu Schritt B1 und B2: Patientinnen und Patienten mit GPA oder MPA als stationäre Haupt- oder Nebendiagnose im Jahr 2020 bzw. Patientinnen und Patienten mit einem Krankenhausaufenthalt von > 1 Tag

Folgende Aspekte der Routinedatenanalyse sind für eine angemessene Anteilsermittlung kritisch zu sehen und führen insgesamt zur Unsicherheit der vom pU ermittelten Anzahl der Patientinnen und Patienten:

Angesichts der fehlenden Adjustierung lässt sich bei der Betrachtung des Datensatzes einer einzigen Krankenkasse die Repräsentativität der Stichprobe für die gesamte GKV-Population beispielsweise hinsichtlich der Morbiditätsstruktur nicht abschließend bewerten und ist dadurch mit Unsicherheit behaftet.

Wie bereits unter *Schritt A1 und B1* beschrieben, sind darüber hinaus die vom pU gewählten Kriterien zur Operationalisierung einer schweren, aktiven GPA oder MPA als unsicher einzustufen.

Zu Schritt A6 / B4: Spanne aus den Ergebnissen von Schritt A5 und Schritt B3

Der pU gibt als Spanne aus den Ergebnissen der Schritte A5 und B3 eine Anzahl von 2180 bis 2282 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an.

Hierbei geht der pU davon aus, dass sein Vorgehen zu einer Überschätzung geführt haben könnte, da nicht alle Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit Rituximab oder Cyclophosphamid erhalten. Hierzu ist anzumerken, dass sich aus den Anwendungsgebieten der Fachinformationen von Rituximab und Cyclophosphamid [9,10] keine Einschränkungen der Zielpopulation ergeben und somit grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten der Zielpopulation für eine Behandlung mit Avacopan infrage kommen.

Gesamtbewertung

In der Gesamtschau ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unsicher. Es ist insbesondere unklar, inwieweit die vorgenommene Operationalisierung des pU über die stationäre Aufnahme von mehr als 1 Tag alle infrage kommenden Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet hinreichend umfassend und spezifisch erfasst.

Darüber hinaus trifft der pU Annahmen und setzt Anteilswerte an, wie z. B für die Umrechnung der Anzahl der Fälle auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit 1 stationären Behandlung pro Jahr (siehe *Schritt A4*), die nicht durch Quellenangaben begründet werden.

Die fehlende Adjustierung der GKV-Abrechnungsdaten der BARMER Datenbank auf die deutsche Gesamtbevölkerung führt außerdem zu weiterer Unsicherheit.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, dass innerhalb der nächsten 5 Jahre keine wesentliche Änderung der Prävalenz und Inzidenz der GPA und MPA in Deutschland zu erwarten ist.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Avacopan wird in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschema zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit schwerer, aktiver GPA oder MPA angewendet [2]. In Modul 3 A quantifiziert der pU die Kosten für eine Behandlung eines Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschemas nicht. Der pU geht davon aus, dass diese patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist nicht nachvollziehbar, da die Kosten potenziell quantifizierbar und laut Dossievorlage des G-BA [11] auf Grundlage der Fachinformation [2] in Modul 3 A auszuweisen sind.

Im Folgenden werden deshalb nur die Angaben zu Kosten, die für eine Behandlung mit Avacopan anfallen, bewertet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Avacopan entsprechen der Fachinformation [2]. Avacopan wird 2-mal täglich verabreicht. Da in der Fachinformation [2] keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch 1 Jahr als Behandlungsdauer angenommen, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Avacopan entsprechen der Fachinformation [2].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Avacopan geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2022 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Für Avacopan können entsprechend der Fachinformation [2] Ziffern gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab angesetzt werden, wie z. B. für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter, die der pU nicht veranschlagt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Avacopan Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 98 913,91 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Diese sind plausibel.

Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

In Modul 3 A quantifiziert der pU die Kosten für eine Behandlung eines Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschemas nicht. Der pU geht davon aus, dass diese patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist nicht nachvollziehbar, da die Kosten laut Dossievorlage des G-BA [11] auf Grundlage der Fachinformationen [2] in Modul 3 A auszuweisen sind.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU nimmt an, dass in den folgenden Jahren keine starke Zunahme der Patientenzahlen zu erwarten ist. Er geht davon aus, dass in der Versorgungsrealität weniger Patientinnen und Patienten mit Avacopan behandelt werden. Eine quantitative Abschätzung dazu sei laut pU jedoch nicht möglich. Die Kontraindikationen von Avacopan stellt der pU korrekt gemäß der Fachinformation dar [2].

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Avacopan wird in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschema zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit schwerer, aktiver GPA oder MPA angewendet [2].

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Avacopan	Erwachsene mit schwerer, aktiver GPA oder MPA in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschema	2180–2282	Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation als unsicher einzustufen. Die maßgeblichen Gründe hierfür sind: <ul style="list-style-type: none"> ▪ die Verwendung nicht nachvollziehbarer Anteilswerte und Annahmen sowie ▪ die vom pU gewählte Operationalisierung einer schweren, aktiven Krankheitsform
<p>a. Angabe des pU MPA: mikroskopische Polyangiitis; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GPA: Granulomatose mit Polyangiitis; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Avacopan	Erwachsene mit schwerer, aktiver GPA oder MPA	98 913,91	0	0	98 913,91	Die Arzneimittelkosten für Avacopan sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
+ ein Rituximab oder Cyclophosphamid-Dosierungsschema		Patientenindividuell unterschiedlich				Der pU quantifiziert keine Kosten für eine Behandlung mit den Kombinationspartnern eines Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschemas. ^b
<p>a. Angaben des pU auf Basis von Modul 3 A</p> <p>b. Dies ist nicht nachvollziehbar, da die Kosten laut Dossievorlage des G-BA [11] auf Grundlage der Fachinformationen [2] in Modul 3 A auszuweisen sind.</p> <p>MPA: mikroskopische Polyangiitis; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GPA: Granulomatose mit Polyangiitis; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. Tavneos 10 mg Hartkapseln [online]. 2022 [Zugriff: 10.03.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. InEK. InEK DatenBrowser [online]. 2022 [Zugriff: 16.03.2022]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/assets/manual/InekDatenBrowser.pdf>.
4. Barmer. Avacopan- Bestimmung der BARMER Patientenpopulation.
5. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart. Stichtag 1. Juli 2020. 2020.
6. Verband der Ersatzkassen. Krankenversicherungsschutz der Bevölkerung in Prozent und Millionen 2020. 2020.
7. Schirmer JH, Aries PM, de Groot K et al. S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. Z Rheumatol 2017; 76(Suppl 3): 77-104. <https://dx.doi.org/10.1007/s00393-017-0394-1>.
8. InEK. InEK DatenBrowser - Unterjährige Datenlieferung DRG Januar bis Dezember 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 17.03.2022]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/DRG202012>.
9. Roche. MabThera i.v. [online]. 2021 [Zugriff: 14.03.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Baxter Oncology. Endoxan [online]. 2021 [Zugriff: 22.04.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018/16.08.2018, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2018 [Zugriff: 01.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4824/2018-03-16_2018-08-16_An12_5_Modul3.pdf.

Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Iking-Konert, Christof	nein	ja	ja	ja	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?