

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)

Eftrenonacog alfa (Neubewertung eines Orphan Drugs nach
Überschreitung der 30 Mio. Euro Grenze (Hämophilie B))

Vom 1. Februar 2024

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 Eftrenonacog alfa (Alprolix) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	7
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	8
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	8
2.4	Therapiekosten	8
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGBV, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	16
3.	Bürokratiekostenermittlung	19
4.	Verfahrensablauf	19

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 Eftrenonacog alfa (Alprolix) wurde am 15. Juni 2016 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Eftrenonacog alfa zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 15. Dezember 2016 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Eftrenonacog alfa im Anwendungsgebiet „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel)“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 2. Februar 2023 aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von Dezember 2021 bis November 2022 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 1. August 2023 aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 28. Juli 2023 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 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 Eftrenonacog alfa 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Eftrenonacog alfa 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 Eftrenonacog alfa (Alprolix) gemäß Fachinformation

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). Alprolix kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 01.02.2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Eftrenonacog alfa:

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

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.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

zu 1. Derzeit sind für die Behandlung der Hämophilie B verschiedene plasmatische und rekombinante Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate zugelassen:

- Rekombinante Faktor IX Präparate beinhalten das gentechnisch hergestellte humane Faktor IX-Glykoprotein:
 - Nonacog alfa und Nonacog gamma unterscheiden sich in der Glykosylierung, beinhalten jedoch beide das natürliche humane Faktor IX-Glykoprotein mit der vollständigen Aminosäuresequenz
 - Albutrepenonacog alfa ist ein rekombinantes Fusionsprotein aus dem humanen Faktor IX-Glykoprotein und Albumin
 - Nonacog beta pegol ist ein rekombinanter humaner Faktor IX mit einem Polyethylenglycol (PEG)
 - Eftrenonacog alfa ist ein rekombinantes Fusionsprotein aus dem humanen Faktor IX-Glykoprotein und der Fc-Domäne von humanen IgG1
- Humane Plasma-Faktor-IX-Präparate² enthalten das aus Kryopräzipitaten gewonnene humanidentische Faktor IX-Glykoprotein. Sie werden aus großen menschlichen Plasmapools gewonnen und sind zur Behandlung und zur Prophylaxe bei Hämophilie B zugelassen.
- Kombinationspräparate aus den Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X³ sind zur Behandlung von Blutungen und zur perioperativen Vorbeugung bei erblichem Mangel an einem der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren zugelassen, wenn kein gereinigtes spezifisches Gerinnungsprodukt zur Verfügung steht.
- Eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-B-Patienten mit FIX Inhibitor zugelassen.
- Ein rekombinantes Blutgerinnungsfaktor VIIa-Präparat (Wirkstoff: Eptacog alfa) ist zur Behandlung von Blutungen und Prophylaxe von Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen bei u. a. Patienten mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktor IX zugelassen. Zur dauerhaften Behandlung der substitutionspflichtigen Hämophilie B ist es nicht zugelassen.

Etranacogen dezaparvovec ist ein gentherapeutisches Arzneimittel, das den humanen Gerinnungsfaktors IX exprimiert, welches zur Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte zugelassen ist. Es handelt sich um einen nicht-replizierenden, rekombinanten Vektor auf der Basis des Adeno-assoziierten Virus Serotyp 5 (AAV5), der eine kodon-optimierte cDNA der menschlichen Gerinnungsfaktor IX-Variante R338L (FIX-Padua) unter der Kontrolle eines leberspezifischen Promotors (LP1) enthält.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse des G-BA zur frühen Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet „Hämophilie B“ vor: Albutrepenonacog alfa vom 01. Dezember 2016

² Unterschiedliche Fertigarzneimittel verfügbar.

³ Unterschiedliche Fertigarzneimittel verfügbar.

und vom 07. April 2022, Eftrenonacog alfa vom 15. Dezember 2016, Nonacog beta pegol vom 19. April 2018 und Etranacogen Dezaparvovec vom 19. Oktober 2023.

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor IX substituierungspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt.

Zusammenfassend liegt wenig Evidenz für die Behandlung von Hämophilie B vor. Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils oder des Sicherheitsrisikos evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass eine Therapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten regelhaft in der Behandlung von Blutungen oder Behandlung der Hämophilie B vorzuziehen ist. Direkt vergleichende Studien von plasmatischen und rekombinanten Faktor IX Präparaten liegen nicht vor.

Aus den vorliegenden G-BA Beschlüssen zur Nutzenbewertung der niedrig-frequenten rekombinanten Faktor-IX-Präparate (Wirkstoffe Nonacog beta pegol, Albutrepenonacog alfa) lassen sich ebenfalls keine Aussagen zur vergleichenden Wirksamkeit, Sicherheit und zum vergleichenden Nebenwirkungsprofil gegenüber anderen rekombinanten oder plasmatischen Faktor-IX-Präparaten ableiten, da keine vergleichenden Studien vorlagen. Eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist nur bei Patienten mit vorhandenen Faktor IX-Inhibitoren zugelassen und kommt daher für das vorliegende Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Bei dem Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 23.02.2023). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Etranacogen Dezaparvovec für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor IX-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa wie folgt bewertet:

Für Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B ist der Zusatznutzen für Eftrenonacog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Supportiv legt der pharmazeutische Unternehmer die vier einarmigen, nicht randomisierten, nicht kontrollierten Studien B-LONG, Kids B-LONG, PUPs B-LONG und B YOND mit männlichen Patienten mit schwerer Hämophilie B (definiert durch ≤ 2 I. E./dl endogene Faktor-IX-Aktivität) vor.

Die vorgelegten, einarmigen Studie sind aufgrund des Fehlens des Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.

Insgesamt kann auf der Grundlage der vorgelegten Studien für Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Arzneimittels Alprolix mit dem Wirkstoff Eftrenonacog alfa aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. Euro Umsatzgrenze.

Alprolix (Wirkstoff Eftrenonacog alfa) wurde als Orphan Drug zugelassen und wird zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei allen Altersgruppen angewendet.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine direkt vergleichende Studie für Eftrenonacog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Supportiv legt der pharmazeutische Unternehmer die vier einarmigen, nicht randomisierten, nicht kontrollierten Studien B-LONG, Kids B-LONG, PUPs B-LONG und B YOND mit männlichen Patienten mit schwerer Hämophilie B (definiert durch ≤ 2 I. E./dl endogene Faktor-IX-Aktivität) vor. Die vorgelegten, einarmigen Studie sind aufgrund des Fehlens des Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.

In der Gesamtschau ist für Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B der Zusatznutzen für Eftrenonacog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

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

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

Der G-BA legt dem vorliegenden Beschluss analog zum Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers die im Beschluss zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Albutrepenonacog alfa (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Hämophilie B, kongenitaler Faktor-IX-Mangel) angegebenen Patientenzahlen zugrunde.

Sowohl die Angaben zur Ober- bzw. Untergrenze sind aufgrund aktuell verfügbarer Jahresberichte des Deutschen Hämophilieregisters (DHR) für das Jahr 2019 und 2020 mit Unsicherheiten behaftet und können tendenziell unterschätzt sein.

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 Alprolix (Wirkstoff: Eftrenonacog alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Januar 2024):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Eftrenonacog alfa soll durch in der Therapie von Patienten mit Hämophilie B erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2024).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Eftrenonacog alfa	kontinuierlich, 1 x alle 7 oder 1 x alle 10 Tage	52,1 - 36,5	1	52,1 - 36,5
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>rekombinante Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate</i>				
Albutrepenonacog alfa	kontinuierlich,	52,1 oder 26,1 – 36,5	1	52,1 oder 26,1 – 36,5

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	1 x alle 7 Tage oder alle 10 bis 14 Tage			
Nonacog alfa	kontinuierlich, 1 x alle 3 bis 4 Tage	91,3 - 121,7	1	91,3 - 121,7
Nonacog beta pegol	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Nonacog gamma	kontinuierlich, 1 x alle 3 bis 4 Tage	91,3 - 121,7	1	91,3 - 121,7
<i>aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate</i>				
Humanplasmatische Präparate ⁴	kontinuierlich, alle 3 bis 4 Tage	91,3 – 121,7	1	91,3 – 121,7

Verbrauch:

Es wird der theoretische Jahresverbrauch von Eftrenonacog alfa sowie der Wirkstoffe (Faktor IX-Präparate) der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt, der zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie B benötigt wird. Die Behandlung mit humanplasmatischen Präparaten wird erst ab 6 Jahren empfohlen.

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.

Der Verbrauch wird gemäß der jeweiligen Fachinformation pro Injektion für die relevanten Altersgruppen (Kinder bis unter 6 Jahre, Kinder ab 6 bis unter 12 Jahre, Jugendliche ab 12 bis unter 18 Jahre und Erwachsene) berechnet.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“⁵ sowie „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“⁶ zugrunde gelegt. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht eines männlichen Erwachsenen ab 18 Jahren von 85,8 kg angenommen. Für das zugrundeliegende Gewicht in den jeweiligen männlichen Altersgruppen wurden die Spannen von 12 bis unter 18 Jahren (47,6 kg – 74,6 kg), von 6 bis unter 12 Jahren (24,0 kg – 42,7 kg) und von unter 1 bis unter 6 Jahren (7,8 kg – 21,0 kg) bestimmt.

⁴ Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Alphanine Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

⁵ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter, ab 1 Jahr), www.gbe-bund.de

⁶ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Für die Kostenberechnung werden folgende Dosierungsspannen herangezogen: Für die Berechnung der oberen Kostenspanne die Dosierung mit der häufigsten Applikation und das höchste Körpergewicht der jeweiligen Altersgruppe. Für die Berechnung der Kostenuntergrenze wird die Dosierung mit dem größten Intervall und das geringste Körpergewicht der jeweiligen Altersspanne herangezogen. Grundsätzlich können in einigen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

Da Faktor IX-Präparate nach Rekonstitution nur maximal 8 Stunden aufbewahrt werden können, muss ein Verwurf berücksichtigt werden; folglich wird der Verbrauch pro Injektion abgebildet. Der Verbrauch an Durchstechflaschen bzw. Fertigspritzen wurde auf der Grundlage des gewichtsadjustierten Bedarfs an I.E. Faktor-IX/Injektion packungsgrößenoptimiert gestückelt. So wurde zum Beispiel für einen Erwachsenen mit einem Bedarf an 1708 I.E./Injektion diese zusammengesetzt aus drei Durchstechflaschen mit jeweils 1000 I.E., 500 I.E. und 250 I.E. Faktor-IX.

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						
Eftrenonacog alfa	50 – 100 I.E./kg	Erwachsene				
		4290 – 8580 I.E.	2 x 2000 I.E. + 1 x 500 I.E.	52,1– 36,5	104,2 x 2000 I.E. + 52,1 x 500 I.E.	
		-	2 x 3000 I.E. + 1 x 2000 I.E. + 1 x 500 I.E. + 1 x 250 I.E.		-	73,0 x 3000 I.E. + 36,5 x 2000 I.E. + 36,5 x 500 I.E. + 36,5 x 250 I.E.
		12 bis < 18 Jahre				
		2380 I.E. -	1 x 2000 I.E. + 1 x 500 I.E.	52,1	52,1 x 2000 I.E. + 52,1 x 500 I.E.	
		7460 I.E.	2 x 3000 I.E. + 1 x 1000 I.E. + 1 x 500 I.E.	36,5	73,0 x 3000 I.E. + 36,5 x 1000 I.E. + 36,5 x 500 I.E.	
	50 – 60 I.E./kg	6 bis < 12 Jahre				
		1200 I.E.	1 x 1000 I.E. + 1 x 250 I.E.	52,1	52,1 x 1000 I.E. + 52,1 x 250 I.E.	
		2562 I.E.	1 x 2000 I.E. + 1 x 500 I.E. 1 x 250 I.E.	52,1	52,1 x 2000 I.E. + 52,1 x 500 I.E. + 52,1 x 250 I.E.	
		0 bis < 6 Jahre				
390 I.E.	1 x 500 I.E.	52,1	52,1 x 500 I.E.			

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
		1260 I.E.	1 x 1000 I.E. + 1 x 500 I.E.	52,1	52,1 x 1000 I.E. + 52,1 x 500 I.E.
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>rekombinante Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate</i>					
Albutrepenon acog alfa	35 – 50 I.E. /kg	Erwachsene			
		3003 I.E. – 4290 I.E.	1 x 2000 I.E. + 1 x 1000 I.E. + 1 x 250 I.E. - 2 x 2000 I.E. + 1 x 500 I.E.	52,1	52,1 x 2000 I.E. + 52,1 x 1000 I.E. + 52,1 x 250 I.E. - 104,2 x 2000 I.E. + 52,1 x 500 I.E.
		12 bis < 18 Jahre			
		1666 I.E.	1 x 1000 I.E. + 1 x 500 I.E. + 1 x 250 I.E.	52,1	52,1 x 1000 I.E. + 52,1 x 500 I.E. + 52,1 x 250 I.E.
		3730 I.E.	1 x 3500 I.E. + 1 x 250 I.E.	52,1	52,1 x 3500 I.E. + 52,1 x 250 I.E.
		75 I.E.	Erwachsene		
	6435 I.E.		1 x 3500 I.E. + 1 x 2000 I.E. + 1 x 1000 I.E.	26,1 – 36,5	26,1 x 3500 I.E. + 26,1 x 2000 I.E. + 26,1 x 1000 I.E. - 36,5 x 3500 I.E. + 36,5 x 2000 I.E. + 36,5 x 1000 I.E.
	12 bis < 18 Jahre				
	3570 I.E.		1 x 3500 I.E. + 1 x 250 I.E.	26,1	26,1 x 3500 I.E. + 26,1 x 250 I.E.
	5595 I.E.		1 x 3500 I.E. + 1 x 2000 I.E. + 1 x 250 I.E.	36,5	36,5 x 3500 I.E. + 36,5 x 2000 I.E. + 36,5 x 250 I.E.
	35 – 50 I.E. /kg		6 bis < 12 Jahre		
		840 I.E.	1 x 1000 I.E.	52,1	52,1 x 1000 I.E.
2135 I.E.		1 x 2000 I.E. + 1 x 250 I.E.	52,1	52,1 x 2000 I.E. + 52,1 x 250 I.E.	
0 bis < 6 Jahre					
273 I.E.		1 x 500 I.E.	52,1	52,1 x 500 I.E.	

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke		
		1050 I.E.	1 x 1000 I.E. + 1 x 250 I.E.	52,1	52,1 x 1000 I.E. + 52,1 x 250 I.E.		
Nonacog alfa	40 I.E./kg	Erwachsene					
		3432 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 500 I.E.	91,3 – 121,7	91,3 x 3000 I.E. + 91,3 x 500 I.E. - 121,7 x 3000 I.E. + 121,7 x 500 I.E.		
		12 bis < 18 Jahre					
		1904 I.E.	1 x 2000 I.E.	91,3	91,3 x 2000 I.E.		
		2984 I.E.	1 x 3000 I.E.	121,7	121,7 x 3000 I.E.		
		6 bis < 12 Jahre					
		960 I.E.	1 x 1000 I.E.	91,3	91,3 x 1000 I.E.		
		1708 I.E.	1 x 1000 I.E. + 1 x 500 I.E. + 1x 250 I.E.	121,7	121,7 x 1000 I.E. + 121,7 x 500 I.E. + 121,7 x 250 I.E.		
		0 bis < 6 Jahre					
		312 I.E.	1 x 500 I.E.	91,3	91,3 x 500 I.E.		
		840 I.E.	1 x 1000 I.E.	121,7	121,7 x 1000 I.E.		
		Nonacog beta pegol	40 I.E. /kg	Erwachsene			
				3432 I.E.	1 x 2000 I.E. + 1 x 1000 I.E. + 1 x 500 I.E.	52,1	52,1 x 2000 I.E. + 52,1 x 1000 I.E. + 52,1 x 500 I.E.
12 bis < 18 Jahre							
1904 I.E.	1 x 2000 I.E.			52,1	52,1 x 2000 I.E.		
2984 I.E.	1 x 2000 I.E. 1 x 1000 I.E.			52,1	52,1 x 2000 I.E. + 52,1 x 1000 I.E.		
6 bis < 12 Jahre							
960 I.E.	1 x 1000 I.E.			52,1	52,1 x 1000 I.E.		
1708 I.E.	1 x 2000 I.E.			52,1	52,1 x 2000 I.E.		
0 bis < 6 Jahre							
312 I.E.	1 x 500 I.E.			52,1	52,1 x 500 I.E.		
840 I.E.	1 x 1000 I.E.			52,1	52,1 x 1000 I.E.		
				Erwachsene			

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke	
Nonacog gamma	40 - 60 I.E./kg	3432 I.E. - 5148 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 500 I.E. - 1 x 3000 I.E. + 1 x 2000 I.E. + 1 x 250 I.E.	91,3 – 121,7	91,3 x 3000 I.E. + 91,3 x 500 I.E. - 121,7 x 3000 I.E. + 121,7 x 2000 I.E. + 121,7 x 250 I.E.	
		12 bis < 18 Jahre				
		1904 I.E.	1 x 2000 I.E.	91,3	91,3 x 2000 I.E.	
		4476 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 1000 I.E. + 1 x 500 I.E.	121,7	121,7 x 3000 I.E. + 121,7 x 1000 I.E. + 121,7 x 500 I.E.	
	40 - 80 I.E./kg	6 bis < 12 Jahre				
		960 I.E.	1 x 1000 I.E.	91,3	91,3 x 1000 I.E.	
		3416 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 500 I.E.	121,7	121,7 x 3000 I.E. + 121,7 x 500 I.E.	
		0 bis < 6 Jahre				
		312 I.E.	1 x 500 I.E.	91,3	91,3 x 500 I.E.	
		1680 I.E.	1 x 1000 I.E. + 1 x 500 I.E. + 1 x 250 I.E.	121,7	121,7 x 1000 I.E. + 121,7 x 500 I.E. + 121,7 x 250 I.E.	
<i>aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate</i>						
Humane plasmatische Präparate ⁷	20 I.E. /kg – 40 I.E. /kg	Erwachsene				
		1716 I.E.	2 x 1000 I.E.	91,3	182,6 x 1000 I.E.	
		3432 I.E.	3 x 1000 I.E. + 1 x 500 I.E.	121,7	365,1 x 1000 I.E. + 121,7 x 500 I.E.	
		12 bis < 18 Jahre				
		952 I.E.	1 x 1000 I.E.	91,3	91,3 x 1000 I.E.	
		2984 I.E.	3 x 1000 I.E.	121,7	365,1 x 1000 I.E.	
		6 bis < 12 Jahre				
		480 I.E.	1 x 500 I.E.	91,3	91,3 x 500 I.E.	
		1708 I.E.	2 x 1000 I.E.	121,7	243,4 x 1000 I.E.	

⁷ Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Alphanine. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

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. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Eftrenonacog alfa 250 I.E.	1 PLI	474,38 €	2,00 €	0,00 €	472,38 €
Eftrenonacog alfa 500 I.E.	1 PLI	937,42 €	2,00 €	0,00 €	935,42 €
Eftrenonacog alfa 1 000 I.E.	1 PLI	1 853,31 €	2,00 €	0,00 €	1 851,31 €
Eftrenonacog alfa 2 000 I.E.	1 PLI	3 648,96 €	2,00 €	0,00 €	3 646,96 €
Eftrenonacog alfa 3 000 I.E.	1 PLI	5 444,61 €	2,00 €	0,00 €	5 442,61 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>rekombinante Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate</i>					
Albutrepenonacog alfa 250 I.E.	1 PLI	457,97 €	2,00 €	24,73 €	431,24 €
Albutrepenonacog alfa 500 I.E.	1 PLI	904,64 €	2,00 €	49,46 €	853,18 €
Albutrepenonacog alfa 1000 I.E.	1 PLI	1 789,72 €	2,00 €	98,92 €	1 688,80 €
Albutrepenonacog alfa 2000 I.E.	1 PLI	3 521,78 €	2,00 €	197,84 €	3 321,94 €
Albutrepenonacog alfa 3500 I.E.	1 PLI	6 119,88 €	2,00 €	346,22 €	5 771,66 €
Nonacog alfa 250 I.E.	1 TRS	287,30 €	2,00 €	15,28 €	270,02 €
Nonacog alfa 500 I.E.	1 TRS	563,25 €	2,00 €	30,56 €	530,69 €
Nonacog alfa 1000 I.E.	1 TRS	1 115,18 €	2,00 €	61,12 €	1 052,06 €
Nonacog alfa 2000 I.E.	1 TRS	2 197,97 €	2,00 €	122,23 €	2 073,74 €
Nonacog alfa 3000 I.E.	1 TRS	3 268,12 €	2,00 €	183,35 €	3 082,77 €
Nonacog beta pegol 500 I.E.	1 PLI	958,37 €	2,00 €	52,43 €	903,94 €
Nonacog beta pegol 1000 I.E.	1 PLI	1 893,91 €	2,00 €	104,87 €	1 787,04 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekennabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Nonacog beta pegol 2000 I.E.	1 PLI	3 730,15 €	2,00 €	209,74 €	3 518,41 €
Nonacog gamma 250 I.E.	1 PLI	280,29 €	2,00 €	14,89 €	263,40 €
Nonacog gamma 500 I.E.	1 PLI	549,27 €	2,00 €	29,78 €	517,49 €
Nonacog gamma 1000 I.E.	1 PLI	1 087,26 €	2,00 €	59,57 €	1 025,69 €
Nonacog gamma 2000 I.E.	1 PLI	2 143,79 €	2,00 €	119,14 €	2 022,65 €
Nonacog gamma 3000 I.E.	1 PLI	3 186,84 €	2,00 €	178,71 €	3 006,13 €
<i>aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate</i>					
ALPHANINE 500 I.E.	1 TRS	463,30 €	2,00 €	25,03 €	436,27 €
ALPHANINE 1000 I.E.	1 TRS	915,30 €	2,00 €	50,05 €	863,25 €
Abkürzungen: PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

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, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA 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.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patienten-gruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

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 20. Dezember 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 28. Juli 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Eftrenonacog alfa beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. August 2023 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 Eftrenonacog alfa beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 18. Oktober 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Dezember 2023 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. Januar 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Februar 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	20. Dezember 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Dezember 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Dezember 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Ggf.: Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen

AG § 35a	19. Dezember 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. Januar 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Februar 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 1. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken