



## zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

### Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Albutrepenonacog alfa

Vom 1. Dezember 2016

#### Inhalt

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>3</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels.....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens.....	3
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	7
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	7
2.4 Therapiekosten .....	7
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>10</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>10</b>

## 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 10 Halbs. 1 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 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 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. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

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 einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 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 10 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 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 11 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 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Albutrepenonacog alfa ist der 1. Juni 2016. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 31. Mai 2016 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Albutrepenonacog alfa zur Behandlung der Hämophilie B 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 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird 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 1. September 2016 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 G16-03) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen 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 Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Albutrepenonacog 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

#### 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) gemäß Fachinformation

Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). Idelvion® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

#### 2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa wie folgt bewertet: Für Patienten mit Hämophilie B liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## Begründung:

Der Bewertung des Zusatznutzens liegen die zulassungsbegründenden Studien CSL654\_2004 (Phase-I/II), 3001 (pivotale Phase II/III) und 3002 (einarmige, pädiatrische Phase-III) zugrunde, sowie eine Zwischenauswertung der aktuell rekrutierenden Extensionsstudie 3003. Es handelt sich um offene, multizentrische, unkontrollierte Studien, in denen vorbehandelte männliche Hämophilie-B-Patienten ( $\leq 2\%$  endogener Faktor-IX-(FIX)-Aktivität) mit Albutrepenonacog alfa in der Prophylaxe und der Bedarfsbehandlung mit Albutrepenonacog alfa untersucht wurden. Patienten mit einer FIX-Restaktivität über  $2\%$  wurden in keine der Studien eingeschlossen.

In die pivotale, zweiarmige Studie 3001 wurden insgesamt 63 männliche Patienten ab 12 Jahren mit angeborener Hämophilie B eingeschlossen, die mit einem rekombinanten oder einem aus humanem Plasma gewonnenen FIX-Präparat vorbehandelt waren. Im Prophylaxearm (n=40) wurden Patienten über 26-30 Wochen i.v. mit Albutrepenonacog alfa 35-50 I.E. /kg Körpergewicht alle 7 Tage behandelt, gefolgt von einer Behandlung alle 7, 10 oder 14 Tage für mindestens weitere 30 Wochen. Im Bedarfsbehandlungsarm (n=23) erhielten die Patienten über eine Behandlungsperiode von 26 Wochen nach Bedarf i.v. Albutrepenonacog alfa 35-50 I.E. /kg Körpergewicht, maximal jedoch 75 I.E. /kg Körpergewicht, mit anschließender Prophylaxe-Behandlung über 26 Wochen. Primär untersucht wurden die annualisierte Spontanblutungsrate der Bedarfsbehandlungsperiode im Vergleich zur Prophylaxeperiode im Bedarfsbehandlungsarm sowie die Hemmkörperbildung gegen FIX in beiden Studienarmen.

Die Phase-I/II-Studie 2004 untersuchte ebenfalls die Prophylaxebehandlung mit Albutrepenonacog alfa (n=13) und die Bedarfsbehandlung mit dem Präparat (n=4). In die einarmige pädiatrische Studie 3002 wurden 12 Kinder unter 6 Jahren und 15 Kinder im Alter von 6 bis unter 12 Jahren mit schwerer Hämophilie B eingeschlossen. Die wöchentlich zu verabreichende prophylaktische Dosis Albutrepenonacog alfa betrug (in Analogie zu Studie 3001) 35-50 I.E. /kg Körpergewicht. In dieser Studie wurde auch die Lebensqualität der Studienteilnehmer untersucht. Die noch laufende Extensionsstudie 3003 schließt u.a. Patienten ein, die vormals in den Studien 3001 oder 3002 oder an einer anderen Studie mit Albutrepenonacog alfa teilgenommen haben. Die Studie befindet sich aktuell in der Rekrutierungsphase und beabsichtigt auch die Untersuchung des Studienpräparats an zuvor unbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie B. Die Zwischenauswertung der Studie 3003 (Datenschnitt zum 09.01.2015) wurde ergänzend in der Kategorie der Nebenwirkungen herangezogen.

In keiner der Studien erfolgte ein direkter Vergleich gegenüber einem dem derzeitigen Behandlungsstandard entsprechenden Arzneimittel zur Behandlung der Hämophilie B, wie beispielsweise einem rekombinanten oder einem aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX Präparat.

Der pharmazeutische Unternehmer strebte für die eingeschlossenen Studien aufgrund des fehlenden Komparators einen indirekten Vergleich mit anderen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung in Deutschland zugelassenen FIX-Präparaten an. Der vorgelegte nicht-adjustierte, indirekte Vergleich ist aufgrund methodischer Schwächen (u.a. fehlende Strukturgleichheit zwischen Intervention und Kontrollen, Selektionsbias) mit einem sehr hohen Verzerrungspotential verbunden und nicht geeignet, um belastbare Aussagen zum Effekt von Albutrepenonacog alfa abzuleiten. Daher werden die Daten des indirekten Vergleiches nicht für Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens herangezogen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten der vorgelegten Studien dargestellt.

### Mortalität

In der Kategorie Mortalität sind keine Ereignisse aufgetreten.

### Morbidität

Die Ergebnisse zu den Endpunkten Faktorverbrauch („FIX-Verbrauch in der Prophylaxe“, „Anzahl Infusionen pro Monat“, „Dosis pro Infusion“), „Behandlung von Blutungen/ Anteil behandlungsbedürftiger Blutungen, die 1, 2 oder  $\geq 2$  Infusionen erforderten“ sowie pharmakokinetische Parameter wurden in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da diese Endpunkte als nicht patientenrelevant eingeschätzt werden. Sollten diese Faktoren relevant für Patienten sein, so sollte sich dies sowohl über die Endpunktkategorien Sicherheit und Lebensqualität als auch über die Blutungsrate, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, widerspiegeln.

Blutungen sind in Abhängigkeit von Ausmaß und Häufigkeit patientenrelevant. Der Morbiditätsendpunkt „Auftreten von Blutungen: Annualisierte Blutungsrate (ABR)“ wurde auf Grundlage behandlungsbedürftiger Blutungen unter dem Aspekt der Vermeidung von Blutungen erhoben. Es liegen Ergebnisse aus allen 4 Studien zur Gesamt-ABR sowie zur annualisierten Rate von Spontanblutungen (AsBR) vor. Für die Nutzenbewertung werden die Blutungsraten nur für die Prophylaxe berücksichtigt. Die Blutungsrate wird im Rahmen einer Bedarfsbehandlung als Ausdruck der Erkrankungsschwere angesehen und ist für die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens der Bedarfsbehandlung ungeeignet. Auch der Vergleich der Blutungsraten zwischen Prophylaxe und Bedarfsbehandlung ist für die Nutzenbewertung nicht relevant. Die erhobenen ABR-Daten (Gesamt-ABR, AsBR, Annualisierte Gelenkblutungsrate) in der Prophylaxe sind sowohl für Kinder als auch für Jugendliche und Erwachsene gekennzeichnet durch eine hohe Variabilität unter den Patienten: Für Erwachsene liegt der Median (min; max) für den Endpunkt „Gesamt-ABR“ im 7-d-Dosisintervall zwischen 0 (0,0; 6,0) [Studie 3001] und 2,3 (0,0; 14,0) [Studie 2004]. Für Kinder < 12 Jahre wurde im 7-d-Dosisintervall ein Gesamt-ABR Median (min; max) von 3,1 (0,0; 10,7) ermittelt [Studie 3002, n=27]. Ob diese Unterschiede patientenindividuelle Charakteristika (Krankheitsschwere) widerspiegeln oder Behandlungseffekte darstellen, kann nicht beurteilt werden. Belastbare Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens sind aus den Ergebnissen zur Morbidität nicht ableitbar.

Die Operationalisierung und klinische Relevanz der im Rahmen der Studien erhobenen, vom pharmazeutischen Unternehmer als nicht-behandlungsbedürftig eingeordneten Blutungen ist unklar.

### Lebensqualität

Für die Population Erwachsener und Jugendlicher wurde im Rahmen der Studien die Lebensqualität nicht erhoben. Für die Einschätzung der Lebensqualität bei Kindern ab 4 Jahren wurde in der Studie 3002 der Haemo-QoL in der jeweils altersspezifischen Fragebogenversion eingesetzt. Bei Kindern im Alter von 8-12 Jahren (n=7) nahm der mediane Haemo-QoL-Score (TTS) zu Studienende im Vergleich zu Baseline bei einer sehr breiten individuellen Veränderungsspanne [min -18,6; max 1,8] um 5,7 Prozentpunkte ab, was insgesamt auf eine leicht verbesserte Lebensqualität schließen lässt. Im Gegensatz dazu wurde in der Subgruppe der 4 bis 7-jährigen Studienteilnehmer (n=10) im Median eine

Zunahme des haemo-QoL-TTS um 4,7 Prozentpunkte ermittelt; dieser wird aufgrund der Spannweite [min -23,1; max 25,0] insgesamt jedoch weder als Verbesserung, noch als Verschlechterung gewertet. Aufgrund fehlender Angaben zur klinischen Relevanzschwelle des Scores sind Aussagen zur klinischen Relevanz der Verbesserung nicht ableitbar. Eine statistische Testung der Veränderung zu Studienbeginn erfolgte nicht. Insgesamt kann damit keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens in der Kategorie Lebensqualität abgeleitet werden.

### Nebenwirkungen

Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wurden in allen vorgelegten Studien erfasst. Zu den studienübergreifend am häufigsten berichteten UE zählen Nasopharyngitits, Kopfschmerzen und Arthralgie. Die UE von besonderem Interesse (Thromboembolien und/oder Katheter-assoziierte Thrombosen, Infektionen an der Kathetereinstichstelle sowie das Auftreten von FIX-Hemmkörpern und Antikörpern gegen den Wirkstoff) sind in den zugrundeliegenden Studien 3001, 3002 und 3003 nicht aufgetreten. In der Studie 2004 wurden Antikörper gegen das CHO-Wirtszellprotein nicht erfasst. Generell wurden in die Studien zu wenige Patienten eingeschlossen, um seltene Ereignisse wie das Auftreten von Hemmkörpern zu erfassen. Zusammenfassend lassen sich Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens aus den Ergebnissen bei den Nebenwirkungen nicht ableiten.

### Fazit

Aus den Ergebnissen zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen der vorgelegten Studien lassen sich Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa nicht ableiten. Für eine Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist eine im Vergleich zu anderen etablierten Faktor-IX-Präparaten verlängerte Halbwertszeit von Albutrepenonacog alfa und ein dadurch verlängertes Dosierungsintervall nicht geeignet, da diese Endpunkte per se nicht als patientenrelevant angesehen werden. Sollten diese Faktoren relevant für Patienten sein, so sollte sich dies sowohl über die Endpunktkategorien Sicherheit und Lebensqualität als auch über die Blutungsrate, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, widerspiegeln.

Eine intravenöse Injektion alle 2 bis 3 Tage kann vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung möglicherweise eine Einschränkung in der Lebensqualität bei bestimmten Patientengruppen, insbesondere bei Kindern, darstellen. In den vorgelegten Studien konnte jedoch durch die Reduktion der erforderlichen Injektionsfrequenz kein Nachweis einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität erbracht werden.

Aufgrund der methodischen Limitationen der Studie sowie der insgesamt eingeschränkten Evidenzgrundlage stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Albutrepenonacog alfa auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung als nicht quantifizierbar ein. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien ‚gering‘, ‚beträchtlich‘ oder ‚erheblich‘ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

## 2.2 Anzahl der 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). Die vom pharmazeutischen Unternehmer hergeleiteten Patientenzahlen sind mit Unsicherheiten behaftet. Dabei stellt die Untergrenze tendenziell eine Unterschätzung und die Obergrenze eine Überschätzung dar. Deshalb legt der G-BA dem Beschluss die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zu Eftrenonacog alfa angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die Spanne ist in der Größenordnung plausibel.

## 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 Idelvion® (Wirkstoff: Albutrepenonacog alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. November 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003955/WC500207380.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003955/WC500207380.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Albutrepenonacog alfa soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Hämophilie erfahrene Fachärzte erfolgen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Idelvion® bei zuvor unbehandelten Patienten wurde bisher noch nicht nachgewiesen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2016).

Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem Schweregrad des Faktor-IX-Mangels, nach Ort und Ausmaß der Blutung und nach dem klinischen Zustand des Patienten. Der Verbrauch an Faktor IX-Präparaten bei Patienten mit Hämophilie B richtet sich nach dem jeweiligen Bedarf und ist patientenindividuell verschieden. Aus diesem Grund kann der Verbrauch der patientenindividuellen Bedarfstherapie nicht bestimmt werden.

Es wird der theoretische Jahresverbrauch an Albutrepenonacog alfa, der zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie B benötigt wird, dargestellt.

Der Verbrauch wird gemäß der jeweiligen Fachinformationen pro Injektion für die relevanten Altersgruppen (< 6 Jahre, 6 bis <12 Jahre, 12 bis < 18 Jahre und Erwachsene) berechnet. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht eines männlichen Erwachsenen von 84,3 kg<sup>2</sup>, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Für das zugrundeliegende Durchschnittsgewicht (kg) in der jeweiligen männlichen Altersgruppe unter 18 Jahren wurde der Mittelwert der Altersgruppe verwendet: 12 bis unter 18 Jahre: 61,7 kg; 6 bis unter 12 Jahre: 32,4 kg; unter 6 Jahre: 15 kg.

---

<sup>2</sup> Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013 [online]. 5. 11.2014 [Zugriff: 24.05.2016]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?\_\_blob=publicationFile

Das Therapieschema gemäß der jeweiligen Fachinformation ist für Albutrepenonacog alfa 35 - 50 I. E. einmal wöchentlich oder für Patienten, die auf ein wöchentliches Schema gut eingestellt sind, bis zu 75 I. E. pro kg Körpergewicht in einem Intervall von 10 oder 14 Tagen. Für Kinder und Jugendliche gilt die empfohlene Dosierung von 35 - 50 I. E. einmal wöchentlich.

Bei der Verbrauchsbestimmung wurde für Erwachsene das Dosierungsschema mit der größeren Verbrauchsspanne (35 - 50 I. E. Faktor IX pro kg Körpergewicht einmal wöchentlich) verwendet. Der Verbrauch bei Anwendung des optionalen Dosierungsschemas liegt innerhalb der errechneten Verbrauchsspanne.

In manchen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein. Da Faktor IX-Präparate nach Rekonstitution nur maximal 8 Stunden stabil sind und daher nicht aufbewahrt werden können, muss der Verwurf berücksichtigt werden. Nachfolgend wird der Verbrauch pro Injektion abgebildet. Der Verbrauch an Durchstechflaschen wurde auf der Grundlage des gewichtadjustierten Bedarfs an I. E. Faktor IX/ Injektion packungsgrößenoptimiert gestückelt. So wurde zum Beispiel für einen Erwachsenen mit einem Bedarf an 2 950.5 I. E./ Injektion diese zusammengesetzt aus einer Injektion mit 2000 I.E. und einer mit 1000 I.E., gewertet als 2 Durchstechflaschen pro Behandlung.

Behandlungsdauer:

Behandlungsdauer bei Patienten mit schwerer Hämophilie B (Prophylaxe)<sup>3</sup>:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)	wöchentlich oder alle 10-14 Tage <sup>4</sup>	kontinuierlich	1	26 – 52

<sup>3</sup> Die Kosten der Bedarfsbehandlung für Hämophilie B Patienten ist individuell verschieden und wird nicht dargestellt. Es wird der Verbrauch für eine Prophylaxe bei Vorliegen einer schweren Hämophilie B dargestellt und der Kostenberechnung zugrunde gelegt. Bei jüngeren Patienten können patientenindividuell kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

<sup>4</sup> Laut Fachinformation können manche Patienten, die auf ein einmal wöchentliches Therapieschema gut eingestellt sind, mit bis zu 75 I.E./kg in einem Intervall von 10 oder 14 Tagen behandelt werden.

## Verbrauch<sup>5</sup>:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke <sup>6</sup> (I. E./ Durchstech-flasche)	Empfohlene Dosis/ kg KG	Dosierung pro Injektion (I. E.) <sup>7</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch <sup>8</sup> (Durchstechflasche)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Albutrepenonacog alfa (Idelvion <sup>®</sup> )	250	35 - 50 I. E.	<u>Erwachsene</u>	104 – 156
	500		2 950,5 – 4 215	
	1 000		<u>12 - &lt; 18 Jahre</u>	104 – 156
	2 000		2 159,5 – 3 085	
			<u>6 - &lt; 12 Jahre</u>	104 – 156
	1 134 – 1 620			
	<u>&lt; 6 Jahre</u>	104		
	525 – 750			

## Kosten:

### **Kosten der Arzneimittel:**

Der Vertrieb von Faktor IX-Präparate erfolgt überwiegend direkt an den behandelnden Arzt/die behandelnde Ärztin bzw. an das Hämophiliezentrum. Diese Praxis basiert auf einer Ausnahmeregelung im AMG (§ 47 (1) 2a). Gleichzeitig können Faktor IX-Präparate von den Preisspannen und Preisen der Apotheken gemäß § 1 Absatz 3 Nr. 3 und 6 Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) ausgenommen werden. Damit fällt für diese Präparate auch kein Herstellerrabatt nach § 130a SGB V an. Dies wurde in einem aktuellen Urteil des Bundessozialgerichtes bestätigt (B 6 KA 18/14 R). Da nach dem aktuellen Urteil gleichfalls die Wahl des kostengünstigeren von mehreren rechtlich zulässigen Bezugswegen für Arzneimittel unter die dem Wirtschaftlichkeitsgebot abzuleitende Verpflichtung der Leistungserbringer fällt, wurden die Kosten der Faktor IX-Präparate auf Basis des Direktvertriebes (Hersteller-abgabepreise zuzüglich der Mehrwertsteuer) ermittelt und nicht wie in vorangegangenen Beschlüssen auf Basis der Apothekenverkaufspreise. Der Preis des günstigsten Präparates in der entsprechenden Wirkstärke ist angegeben.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (nach Wirkstärke <sup>9</sup> )
Albutrepenonacog alfa (Idelvion <sup>®</sup> )	818,13 € (250 I. E.)
	1636,25 € (500 I. E.)
	3272,50 € (1 000 I. E.)

<sup>5</sup> Der nachfolgenden Kostenberechnung wird das wöchentliche Dosierungsschema zugrunde gelegt.

<sup>6</sup> Bei allen Wirkstoffen beträgt die Menge pro Packung 1 Durchstechflasche.

<sup>7</sup> Mittleres Körpergewicht (männlich): Mikrozensus 2013: Erwachsene: 84,3 kg; 12 bis unter 18 Jahre: 61,7 kg; 6 bis unter 12 Jahre: 32,4 kg; unter 6 Jahre: 15 kg.

<sup>8</sup> Der Jahresdurchschnittsverbrauch an Durchstechflaschen wurde auf die wirtschaftlichste Stückelung der benötigten I. E. pro Injektion bezogen.

<sup>9</sup> Die Preise setzen sich aus dem Herstellerabgabepreis zuzüglich der Mehrwertsteuer zusammen.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (nach Wirkstärke <sup>9</sup> )
	6545,00 € (2 000 I. E.)

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2016

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z.B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer langfristigen Behandlung innerhalb des Gesamtkonzeptes hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

### **3. Bürokratiekosten**

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 31. Mai 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Albutrepenonacog alfa beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. September 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Oktober 2016 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 22. November 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. August 2016	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	4. Oktober 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Oktober 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Oktober 2016 1. November 2016 15. November 2016	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. November 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Dezember 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken