

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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 - Eftrenonacog alfa

Vom 15. Dezember 2016

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels.....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Eftrenonacog alfa (Alprolix®) 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
3. Bürokratiekosten	10
4. Verfahrensablauf	10

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 Eftrenonacog alfa ist der 15. 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 2. Juni 2016 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

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) 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 15. September 2016 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G16-06) 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 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

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).

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa wie folgt bewertet: Es liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

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

Begründung:

Zur Bewertung des Zusatznutzens wurden die offenen, multizentrischen Studien B-LONG, Kids B-LONG und B-YOND eingeschlossen.

In die Studie B-LONG wurden 123 männliche Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie B mit $\leq 2\%$ endogener FIX-Aktivität eingeschlossen, die mit einem rekombinanten oder einem aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX Präparats vorbehandelt waren. Patienten mit einer Restaktivität Faktor IX über 2% wurden nicht untersucht. Die Patienten konnten vor Aufnahme in die Studie nach Bedarf oder mit Routineprophylaxe behandelt werden. Die Patienten wurden nach Einschätzung des Arztes in die Studienarme

- 1) wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe (50 I.E./ kg Körpergewicht alle 7 Tage),
- 2) individualisierte Intervallprophylaxe (100 I.E./ kg Körpergewicht alle 10 Tage),
- 3) Bedarfsbehandlung (Behandlung erfolgt bei Auftreten von Blutungsereignissen (spontan oder traumainduziert) mit einer Dosis von ungefähr 20 bis 100 IU/kg Körpergewicht) oder
- 4) „Perioperatives Management“, sofern ein chirurgischer Eingriff geplant war, eingeteilt.

Patienten, die zuvor ein prophylaktisches Therapieregime erhalten hatten, konnten nur in den Studienarm 1 oder 2 aufgeteilt werden. Patienten aus Studienarm 4 konnten nach chirurgischem Eingriff in die Studienarme 1 bis 3 wechseln. Trat während der Studie die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs auf, so war ein Wechsel aus den Studienarmen 1 bis 3 in den Studienarm 4 möglich. Anpassungen der Dosierung waren in den Studienarmen 1 (Dosisanpassung) und 2 (Anpassungen des Dosierungsintervalls) in Abhängigkeit von den pharmakokinetischen Messungen möglich.

In die Studie Kids-B-LONG wurden 15 Kinder unter 6 Jahren und 15 Kinder im Alter von 6 bis unter 12 Jahren mit schwerer Hämophilie B eingeschlossen. Die Patienten wurden zuvor im Rahmen einer Routine –Prophylaxe mit Faktor IX – Präparaten behandelt. In der Studie betrug die wöchentlich zu verabreichende Dosis Eftrenonacog alfa 50 – 60 I.E. je kg Körpergewicht. Dosisanpassungen waren je nach Ansprechen der Behandlung möglich.

In die Studie B-YOND wurden Patienten eingeschlossen, die vormals in den Studien B-LONG, Kids-B-LONG oder an einer anderen Studie mit Eftrenonacog alfa teilgenommen haben. Die Patienten erhielten ihr zuvor verabreichtes Therapieregime weiter fort.

In keiner der Studien erfolgte ein 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.

Da aus den Studien keine vergleichenden Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableitbar sind, werden im Folgenden die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten der vorgelegten Studien dargestellt.

Mortalität

In der Kategorie Mortalität sind keine Ereignisse aufgetreten.

Morbidität

Zur Ableitung eines Zusatznutzens zog der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung die im Vergleich zu anderen etablierten Faktor-IX- Präparaten verlängerte Halbwertszeit von Eftrenonacog alfa heran und das dadurch verlängerte Dosierungsintervall.

Die darauf zurückzuführenden Endpunkte in Bezug auf den Faktorverbrauch („FIX-Verbrauch in der Prophylaxe“, „Anzahl Infusionen pro Monat“, „Dosis pro Infusion“) werden als nicht per se patientenrelevant eingeschätzt und werden nicht für die Ableitung von Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzen herangezogen.

Sollten diese Faktoren relevant für Patienten sein, so sollte sich dies sowohl über die Endpunktkategorien Sicherheit und Lebensqualität als auch über die Blutungsrate, widerspiegeln.

Annualisierte Blutungsrate (ABR)

Blutungen sind in Abhängigkeit von Ausmaß und Häufigkeit patientenrelevant.

Während der Studie wurden die Anzahl der Blutungen, sowie Art und Lokalisation mittels elektronischen Patiententagebuchs vom Patienten, von dessen Erziehungsberechtigten oder, während einer Hospitalisierung, vom Chirurg oder Untersucher erfasst. Es wurden nur Blutungen erfasst, die einer Behandlung bedurften, jedoch lag keine Definition vor, wann eine Blutung als behandlungsbedürftig einzuschätzen war und von wem diese Einschätzung vorgenommen wurde.

Zu den Blutungsereignissen liegen Ergebnisse aus allen Studien (B-LONG, Kinds B-LONG, B-YOND) vor. Die meisten bewertbaren Blutungsereignisse sind jeweils in der Gruppe unter Bedarfsbehandlung aufgetreten. Die Blutungsrate wird im Rahmen einer Bedarfsbehandlung u.a. als Ausdruck der Erkrankungsschwere angesehen und ist für die Beurteilung der Vermeidung von Blutungsereignissen nicht geeignet und deshalb zur Beurteilung des Zusatznutzens ungeeignet. Auch der Vergleich der Blutungsraten zwischen Prophylaxe und Bedarfsbehandlung ist für die Nutzenbewertung zur Ableitung von Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Eftrenonacog alfa nicht relevant, da es sich um einen Vergleich von unterschiedlichen Therapieregimen handelt. Die erhobenen Daten zu den Blutungsereignissen in der Prophylaxe sind in allen Patientengruppen unabhängig vom Alter durch eine hohe Variabilität gekennzeichnet unter den Patienten: Beispielsweise liegt der Median (min; max) für den Endpunkt „Gesamt-ABR“ für die wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe bei 2,95 (0,0; 12,8) [B-LONG] und 1,09 (0,0; 5,6) [Kids-B-LONG]. Ob diese Unterschiede patientenindividuelle Charakteristika (z.B. Krankheitsschwere) widerspiegeln oder Behandlungseffekte darstellen, kann nicht beurteilt werden.

Lebensqualität

Für die Messung der Lebensqualität wurde in der Studie B-LONG der Fragebogen Haemo-QoL und Heam-A-QoL und in der Studie Kids-B-LONG der Fragebogen CHO-KLATEingesetzt. Es sind keine Ergebnisse zum Haemo-QoL und Heam-A-QoL aus der Studie B- YOND verfügbar. In der Studie B-LONG haben zu wenige Patienten den Haemo-QoL-Fragebogen ausgefüllt, sodass keine validen Daten zu diesem Fragebogen aus dieser Studie verfügbar sind.

Aus der Studie B-LONG liegen Informationen zur Lebensqualität erhoben mittels Haem-A-QoL standen von 26 Patienten aus Studienarm 1 (n=33, wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe) und von 13 Patienten aus Studienarm 2 (n=15, individualisierte Intervallprophylaxe) vor.

Eine Veränderung des Haem-A-QoL-Werts im Zeitverlauf wurde als klinisch relevant eingeschätzt, wenn sie größer ist als die höchste Responseschwelle der Spanne, als möglicherweise klinisch relevant, wenn sich die Veränderung in der Spanne der Responseschwellen befindet und eine Veränderung wird als klinisch nicht relevant eingeschätzt, wenn sie kleiner ist als die niedrigste Responseschwelle der Spanne. Für die Patienten in Studienarm 1 (wöchentliche dosisoptimierte Prophylaxe) zeigte sich für den Gesamtscore des Haem-A-QoL ein Median der Veränderung zu Baseline in Woche 26 von -6,82 und zu Woche 52 von -5,60. Bei

mehr als der Hälfte der Studienteilnehmer ist diese Veränderung als möglicherweise klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität einzustufen.

In Studienarm 2 (individualisierte Intervallprophylaxe) lag die mediane Veränderung zu Baseline in Woche 26 bei -5,83. In Woche 52 lag die Veränderung bei mehr als der Hälfte der Studienteilnehmer unter der klinischen Relevanzschwelle.

Für die Domänen „Körperliche Gesundheit“ und „Sport und Freizeit“ ist die Responseschwelle für die mediane Veränderung zu Baseline bei -10,00. Auch wenn für einen Teil der Studienteilnehmer in den Studienarmen 1 und 2 zu Woche 26 eine klinisch relevante, bzw. möglicherweise klinisch relevante Änderung zu Baseline vorlag, so lagen die Werte zu Woche 52 in beiden Domänen und in beiden Studienarmen bei mehr als der Hälfte der Studienteilnehmer unterhalb der klinischen Relevanzschwelle.

Bei der Beurteilung der Ergebnisse ist jedoch zu berücksichtigen, dass im Verlauf der Studie der Rücklauf erheblich sank, und zwar von 78,8 % auf 45,5 % in Studienarm 1 und von 86,6 % auf 66,6 % in Studienarm 2. Valide Aussagen zur Lebensqualität lassen sich aus der geringen Rücklaufquote somit nicht ableiten.

In der Kids-B-LONG-Studie wurde die Lebensqualität mittels des CHO-KLAT erhoben. Es zeigte sich jedoch keine Veränderung der Lebensqualität, laut Einschätzung der Bezugspersonen verschlechterte sich die Lebensqualität im Laufe der Studie sogar leicht. Eine Beurteilung der klinischen Relevanz dieser Veränderung ist aufgrund der fehlenden Responseschwelle nicht möglich.

Nebenwirkungen

Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wurden in allen vorgelegten Studien erfasst. Zu der studienübergreifend am häufigsten berichteten UE zählt die Nasopharyngitis. In keiner der Studien sind allergische Reaktionen oder thrombotische Ereignisse aufgetreten, die als SUE gewertet wurden. Bei keinem der Teilnehmer wurden Hemmkörper gebildet. Allerdings beziehen sich die Schlussfolgerungen auf vorbehandelte Patienten, die ein geringeres Risiko gegenüber dem Auftreten von Hemmkörpern haben als therapienaive Patienten. Nicht vorbehandelte Patienten wurden bisher nicht untersucht. In der B-LONG Studie wurden zu Baseline bei 3 von insgesamt 121 Patienten nicht neutralisierende Antikörper gegen Eftrenonacog alfa gemessen, und bei einem weiteren Patienten entwickelten sie sich im Verlauf der Studie. In der Kids-B-LONG Studie traten zu Baseline nur bei einem Patienten nicht neutralisierende Antikörper auf. Nicht neutralisierende Antikörper können zu teils schweren Immunantworten führen und weisen möglicherweise auf ein immunogenes Potential des Wirkstoffes hin. Es ist jedoch keine Aussagen dahingehend getroffen werden, inwiefern die Antikörperbildung vergleichbar zu anderen FIX- Präparaten ist.

Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens lassen sich 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 Eftrenonacog alfa nicht ableiten. Für das Ausmaß des Zusatznutzens ist eine im Vergleich zu anderen etablierten Faktor-IX-Präparaten verlängerte Halbwertszeit von Eftrenonacog 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 Studien sowie der insgesamt eingeschränkten Evidenzgrundlage stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Eftrenonacog alfa auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt. 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

Der G-BA legt dem Beschluss die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde.

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: 1. August 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004142/WC500207015.pdf

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei zuvor unbehandelten Patienten ist nicht erwiesen, es liegen keine Daten vor.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Eftrenonacog alfa soll durch in der Behandlung der Hämophilie erfahrene Fachärzte erfolgen.

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 Eftrenonacog alfa, der zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B benötigt wird, dargestellt.

Der Verbrauch wird gemäß der jeweiligen Fachinformation 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, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“², 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.

Für Kinder unter 12 Jahren wird die empfohlene Anfangsdosierung von 50-60 I.E./kg alle 7 Tage zu Grunde gelegt. Bei der Langzeitprophylaxe bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren sind die empfohlenen Behandlungsregimes zu Beginn entweder 50 I.E./kg einmal wöchentlich, wobei die Dosis an das Ansprechen des Patienten angepasst wird, oder 100 I.E./kg einmal alle 10 Tage, wobei das Dosierungsintervall an das Ansprechen des Patienten angepasst wird. Die höchste zur Prophylaxe empfohlene Dosis ist 100 I.E./kg. Die Kostendarstellung erfolgt exemplarisch auf Basis der Behandlungsregime 50 I.E./kg einmal wöchentlich und 100 I.E./kg einmal alle 10 Tage zur Langzeitprophylaxe.

Bei Kindern unter 12 Jahren können höhere Dosen oder häufigere Gaben notwendig sein. Da das Arzneimittel nach Rekonstitution nur maximal 6 Stunden stabil ist und daher nicht aufbewahrt werden kann, muss der Verwurf berücksichtigt werden.

Behandlungsdauer:

Behandlungsdauer bei Patienten mit Hämophilie B (Prophylaxe)³:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Eftrenonacog alfa	wöchentlich oder alle 10Tage ⁴	kontinuierlich	1	37 - 52

Verbrauch:

² 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

³ 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 Hämophilie B dargestellt und der Kostenberechnung zugrunde gelegt. Bei jüngeren Patienten können patientenindividuell kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

⁴ Laut Fachinformation ist das Dosierungsintervall an das Ansprechen des Patienten anzupassen.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke ⁵ (I. E./ Durchstech-flasche)	Empfohlene Dosis/ kg KG	Dosierung pro Injektion (I. E.) ⁶	Jahresdurchschnittsverbrauch ⁷ (Durchstechflasche)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Eftrenonacog alfa	250	50 I. E./ Woche	<u>Erwachsene</u>	148 - 156
	500		4215 - 8430	
	1 000	bis 100 I.E./ 10 Tage	<u>12 - < 18 Jahre</u>	104 - 111
	2 000		3085 - 6170	
3 000	50-60 I.E./ 7 Tage	<u>6 - < 12 Jahre</u>	52 - 156	
		1 620 – 1 944		
		<u>< 6 Jahre</u>	52 - 104	
			750 - 900	

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.

⁵ Bei allen Wirkstoffen beträgt die Menge pro Packung 1 Durchstechflasche.

⁶ 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.

⁷ Der Jahresdurchschnittsverbrauch an Durchstechflaschen wurde auf die wirtschaftlichste Stückelung der benötigten I. E. pro Injektion bezogen.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (nach Wirkstärke ⁸)
Eftrenonacog alfa	654,50 € (250 I.E.) 1309,00 € (500 I.E.) 2618,00 € (1000 I.E.) 5236,00 € (2000 I.E.) 7854,00 € (3000 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 2. Juni 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Eftrenonacog alfa beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. September 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Oktober 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Oktober 2016 statt.

⁸ Die Preise setzen sich aus dem Herstellerabgabepreis zuzüglich der Mehrwertsteuer zusammen.

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 6. Dezember 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2016	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	18. Oktober 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. Oktober 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	1. November 2016 15. November 2016 29. November 2016	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Dezember 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken