

## zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewer- tung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nonacog beta pegol

Vom 19. April 2018

### Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
	2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
	2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nonacog beta pegol (Refixia®) gemäß Fachinformation .....	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	5
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	6
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	6
	2.4 Therapiekosten .....	7
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekosten</b> .....	<b>11</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>11</b>

## 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 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Nonacog beta pegol ist der 15. Oktober 2017. Abweichend von § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO wurde dem pharmazeutischen Unternehmer mit Schreiben vom 27. Juli 2017 mitgeteilt, dass das Dossier zum Wirkstoff Nonacog beta pegol drei Monate nach dem Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens, spätestens jedoch bis zum 1. Januar 2018, beim Gemeinsamen Bundesausschuss einzureichen ist. Das abschließende Dossier wurde am 27. Oktober 2017 beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Februar 2018 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 seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Nonacog beta pegol 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 Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Nonacog beta pegol 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 Nonacog beta pegol (Refixia®) gemäß Fachinformation**

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel).

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor IX substituionspflichtige Hämophiliepatienten handelt.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate.

#### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Derzeit sind in Deutschland verschiedene Präparate für die Behandlung der Hämophilie B zugelassen.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- 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
  - Eftrenonacog alfa ist ein rekombinantes Fusionsprotein aus dem humanen Faktor IX-Glykoprotein und der Fc-Domäne von humanen IgG1
- Humane Plasma-Faktor-IX-Präparate<sup>2</sup> 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 X<sup>2</sup> 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 substituionspflichtigen Hämophilie B ist es nicht zugelassen.

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

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) vor:

- Anlage XII – Nutzenbewertung des Wirkstoffes Albutrepenonacog alfa nach §35a SGB V (Beschluss vom 01. Dezember 2016): nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
- Anlage XII – Nutzenbewertung des Wirkstoffes Eftrenonacog alfa nach §35a SGB V (Beschluss vom 15. Dezember 2016): nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor IX substituionspflichtige Hämophiliepatienten handelt.

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

---

<sup>2</sup> Unterschiedliche Fertigarzneimittel verfügbar.

Aus den vorliegenden G-BA Beschlüssen zur Nutzenbewertung der beiden niedrigfrequenten rekombinanten Faktor-IX-Präparate (Wirkstoffe Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog 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.

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.

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

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nonacog beta pegol wie folgt bewertet:

Für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol keine direkten Vergleichsstudien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein indirekter Vergleich wurde nicht angestrebt.

Bei den im Dossier dargestellten Zulassungsstudien NN7999-3747 und NN7999-3775 handelt es sich um offene, multizentrische, unkontrollierte Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Nonacog beta pegol bei vorbehandelten männlichen Patienten im Alter von 13 bis 70 Jahren mit mittelschwerer oder schwerer Hämophilie B. Für die Studie NN7999-3747 wurden die Patienten entweder einer prophylaktischen (Niedrigdosis oder Hochdosis) oder einer Bedarfsbehandlung, jeweils mit Nonacog beta pegol, zugeordnet. Die Studiendauer betrug 52 Wochen, die Studie wurde im Zeitraum April 2011 und April 2013 durchgeführt. Im Anschluss an die Studie NN7999-3747 bestand für alle Patienten die Möglichkeit, in die Extensionsstudie NN7999-3775 zu wechseln und die jeweilige Behandlung mit Nonacog beta pegol über einen weiteren Zeitraum von mindestens 12 Monaten fortzuführen.

Da in beiden Studien alle Patienten mit Nonacog beta pegol behandelt wurden und ein Kontrollarm zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs fehlt, zieht der pharmazeutische Unternehmer einen Vorher-nachher-Vergleich zum Nachweis eines Zusatznutzens heran. Hierfür verwendet der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse zu Patienten, welche in seinen Studien NN7999-3747 und NN7999-3775 eine zulassungskonforme Langzeitprophylaxe erhalten haben und außerdem bereits vor Studienbeginn im Rahmen ihrer individuellen Versorgung prophylaktisch behandelt wurden. Für die Mehrzahl der betrachteten Patienten ist jedoch unklar, inwieweit sie vor Studienbeginn eine adäquate prophylaktische Behandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten erhalten haben. Im Rahmen einer zulassungskonformen Langzeitprophylaxe hätte die Applikation der Faktorpräparate in Abständen von jeweils 3 bis 4 Tagen erfolgen müssen. Im Zuge der schriftlichen Stellungnahme wurde deutlich, dass eine entsprechende Applikationsfrequenz vor Studienbeginn nur für 7 Patienten dokumentiert wurde. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass für die Mehrzahl der Patienten erst durch den Einschluss in

die Studie eine adäquate Prophylaxe von Blutungsereignissen erfolgte. Darüber hinaus wird bei dem vorgelegten Vergleich eine unter Studienbedingungen durchgeführte Therapie mit einer prophylaktischen Behandlung außerhalb einer Studiensituation verglichen. Der vorgeschlagene intraindividuelle Vergleich ist folglich mit sehr hohen Unsicherheiten behaftet.

Zusätzlich zu dem Vorher-nachher-Vergleich stellt der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis eines Zusatznutzens auf die absolute Höhe der Effekte in den einarmigen Studien mit Nonacog beta pegol ab, um darzustellen, dass im Sinne einer bisher in der Versorgungsrealität noch nicht erreichten Verbesserung ein dramatischer Effekt für Nonacog beta pegol bei bestimmten Endpunkten vorliegt.

Die derzeitige Versorgungsrealität wird über die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie erfasst. Allerdings hat der pharmazeutische Unternehmer zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Informationsbeschaffung durchgeführt. Gemäß den Anforderungen an das Dossier (Kapitel 5 § 9 Absatz 6 VerfO) sind vom pharmazeutischen Unternehmer alle verfügbaren Ergebnisse von klinischen Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu übermitteln. Die Dossievorlage für Modul 4 (Kapitel 5 Anlage II Modul 4 Abschnitt 4.2.3 Informationsbeschaffung i.V.m. Abschnitt 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung - weitere Untersuchungen) sieht entsprechend eine Recherche auch für weitere Untersuchungen vor, wenn auf Basis solcher Studien ein medizinischer Zusatznutzen abgeleitet werden soll. Aufgrund der fehlenden Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann zur absoluten Höhe der Effekte in den einarmigen Studien mit Nonacog beta pegol, im Sinne einer bisher in der Versorgungsrealität noch nicht erreichten Verbesserung, keine Aussage getroffen werden.

Beide Ansätze zum Nachweis eines Zusatznutzens können daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt werden.

Fazit:

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol vor. Der G-BA betrachtet die dargelegten Ergebnisse insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Zusatznutzen von Nonacog beta pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten zu können. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

## **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 Obergrenze tendenziell eine Überschätzung dar.

## **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 Refixia® (Wirkstoff: Nonacog beta pegol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Februar 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004178/WC500232816.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004178/WC500232816.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nonacog beta pegol soll durch in der Behandlung der Hämophilie erfahrene Fachärzte erfolgen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Refixia® bei zuvor unbehandelten Patienten ist bisher noch nicht erwiesen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. April 2018). Die Kosten der Bedarfsbehandlung für Hämophilie B Patienten sind individuell verschieden und werden nicht dargestellt. Es werden nur die Kosten die Prophylaxe-Therapie dargestellt.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Nonacog beta pegol (Refixia®)	alle 7 Tage	kontinuierlich	1	52
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX</b>				
Nonacog alfa (BeneFIX®)	alle 3 bis 4 Tage	kontinuierlich	1	91 - 122
Nonacog gamma (Rixubis®)	alle 3 bis 4 Tage	kontinuierlich	1	91 - 122
Eftrenonacog alfa (Alprolix®)	alle 7 bis 10 Tage	kontinuierlich	1	37 - 52
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)	alle 7 Tage oder alle 10 bis 14 Tage	kontinuierlich	1	26 - 52
<b>Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor IX</b>				
human-plasmatische Präparate (z.B. Haemonine®) <sup>3</sup>	Alle 3 bis 4 Tage	kontinuierlich	1	91 - 122

### Verbrauch:

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.

<sup>3</sup> Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Kosten für Haemonine®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

Es wird der theoretische Jahresverbrauch von Nonacog beta pegol sowie der Wirkstoffe (Faktor IX-Präparate) der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt, der zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B benötigt wird. Der Verbrauch wird gemäß der jeweiligen Fachinformation pro Injektion für die relevanten Altersgruppen (Jugendliche ab 12 bis unter 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>4</sup>, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Für das zugrundeliegende Durchschnittsgewicht (kg) in der männlichen Altersgruppe 12 bis unter 18 Jahre wurde der Mittelwert der Altersgruppe verwendet: 61,7 kg.

Für Nonacog beta pegol gilt gemäß Fachinformation für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren ein Dosierungsschema von 40 I. E. pro kg Körpergewicht (einmal wöchentlich). Das Therapieschema gemäß Fachinformation ist für Eftrenonacog alfa 50 I.E. einmal wöchentlich oder 100 I.E. einmal alle 10 Tage pro kg Körpergewicht. Albutrepenonacog alfa wird in Dosierungen von 35 bis 50 I.E. einmal wöchentlich verabreicht und kann, bei gut eingestellten Patienten, mit bis zu 75 I.E. pro kg Körpergewicht in einem Intervall von 10 oder 14 Tagen behandelt werden. Für die Kostendarstellung wurde für das zweite Dosierungsschema nur die Höchstdosis von 75 I.E. berücksichtigt.

Da Faktor IX-Präparate nach Rekonstitution nur maximal 24 Stunden aufbewahrt werden können, muss Verwurf berücksichtigt werden; folglich 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 3372 I.E./Injektion diese zusammengesetzt aus drei Durchstechflaschen mit jeweils 2 000 I. E.; 1000 I. E. und 500 I. E. Faktor- IX.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke <sup>5</sup> (I. E./ Durchstechflasche)	Empfohlene Dosis pro kg/ KG	Dosierung pro Injektion <sup>6</sup> (I. E.)	Jahresdurchschnittsverbrauch <sup>7</sup> (Durchstechflasche)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Nonacog beta pegol (Refixia®)	500	40 I.E.	<u>Erwachsene</u>	156
	1 000		3372	104
	2 000		<u>12 - &lt; 18 Jahre</u>	
			2468	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX</b>				
Nonacog alfa (BeneFIX®)	250	40 I.E.	<u>Erwachsene</u>	182 - 244
	500		3372	
	1 000		<u>12 - &lt; 18 Jahre</u>	182 - 244

<sup>4</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](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile)]

<sup>5</sup> bei allen Wirkstoffen beträgt die Menge pro Packung 1 Durchstechflasche.

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

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

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke <sup>5</sup> (I. E./ Durchstechflasche)	Empfohlene Dosis pro kg/ KG	Dosierung pro Injektion <sup>6</sup> (I. E.)	Jahresdurchschnittsverbrauch <sup>7</sup> (Durchstechflasche)
	2 000 3 000		2468	
Nonacog gamma (Rixubis <sup>®</sup> )	250 500 1 000 2 000 3 000	40 - 60 I. E.	<u>Erwachsene</u> 3372 - 5058 <u>12 - &lt; 18 Jahre</u> 2468 - 3702	182 – 366  182 - 366
Eftrenonacog alfa (Alprolix <sup>®</sup> )	250 500 1 000 2 000 3 000	50 - 100 I. E.	<u>Erwachsene</u> 4215 - 8430 <u>12 - &lt; 18 Jahre</u> 3085 - 6170	148 - 156  104 - 108
Albutrepenonacog alfa (Idelvion <sup>®</sup> )	250 500 1 000 2 000	35 - 50 I. E.   75 I.E.	<u>Erwachsene</u> 2951 - 4215 <u>12 - &lt; 18 Jahre</u> 2160 - 3085 <u>Erwachsene</u> 6323 <u>12 - &lt; 18 Jahre</u> 4628	104 - 156  104 – 156  104 - 148  104 - 148
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor IX				
human-plasmatische Präparate (z.B. Haemonine <sup>®</sup> ) <sup>3</sup>	500 1 000	20 - 40 I.E	<u>Erwachsene</u> 1686 - 3 372 <u>12 - &lt; 18 Jahre</u> 1 234 - 2 468	182 - 488  182 - 366

#### 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)
Zu bewertendes Arzneimittel	
Nonacog beta pegol (Refixia®)	1.636,25 € (500 I.E.) 3.272,50 € (1000 I.E.) 6.545,00 € (2000 I.E.)
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX	
Nonacog alfa (Benefix®)	299,58 € (250 I.E.) 599,17 € (500 I.E.) 1.198,33 € (1000 I.E.) 2.396,66 € (2000 I.E.) 3.594,99 € (3000 I.E.)
Nonacog gamma (Rixubis®)	285,60 € (250 I.E.) 571,20 € (500 I.E.) 1.142,40 € (1000 I.E.) 2.284,80 € (2000 I.E.) 3.427,20 € (3000 I.E.)
Eftrenonacog alfa (Alprolix®)	435,84 € (250 I.E.) 871,68 € (500 I.E.) 1.743,35 € (1000 I.E.) 3.486,70 € (2000 I.E.) 5.230,05 € (3000 I.E.)
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)	595,00 € (250 I.E.) 1.190,00 € (500 I.E.) 2.380,00 € (1000 I.E.) 4.760,00 € (2000 I.E.)
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor IX	
Blutgerinnungsfaktor IX (Haemonine®) <sup>3</sup>	476,00 € (500 I.E.) 952,00 € (1000 I.E.)

Stand Lauer-Tabax: 1. April 2018

#### 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 Fach- oder

Gebrauchsinformation 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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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.

### **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**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 12. April 2017, eingegangen am 12. April 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 22. Juni 2017 statt.

Am 27. Oktober 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nonacog beta pegol beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 27. Oktober 2017 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 Nonacog beta pegol beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 26. Januar 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Februar 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Februar 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 5. März 2018 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 10. April 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. April 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	20. Juni 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	27. Februar 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. März 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. März 2018 27. März 2018 4. April 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. April 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. April 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. April 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken