

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)

Albutrepenonacog alfa (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Hä-
mophilie B, kongenitaler Faktor-IX-Mangel)

Vom 7. April 2022

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 Albutrepenonacog alfa (Idelvion) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	7
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	7
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	7
2.4	Therapiekosten	8
3.	Bürokratiekostenermittlung	15
4.	Verfahrensablauf	15

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

Der Wirkstoff Albutrepenonacog alfa (Idelvion) wurde am 1. Juni 2016 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Idelvion® 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.

In seiner Sitzung am 1. Dezember 2016 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Albutrepenonacog alfa im Anwendungsgebiet „Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler 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 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Auffor-

derung 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 12. Juli 2021 aufgrund der Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von Mai 2020 bis April 2021 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 15. Oktober 2021 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 15. Oktober 2021 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Januar 2022 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 Albutrepenonacog 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 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 im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 07.04.2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel)

zweckmäßige Vergleichstherapie für Albutrepenonacog alfa:

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. 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:

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 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:
 - o Nonacog alfa und Nonacog gamma unterscheiden sich in der Glykosylierung, beinhalten jedoch beide das natürliche humane Faktor IX-Glykoprotein mit der vollständigen Aminosäuresequenz
 - o Albutrepenonacog alfa ist ein rekombinantes Fusionsprotein aus dem humanen Faktor IX-Glykoprotein und Albumin
 - o Nonacog beta pegol ist ein rekombinanter humaner Faktor IX mit einem Polyethylenglycol (PEG)
 - o 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

² Unterschiedliche Fertigarzneimittel verfügbar.

³ Unterschiedliche Fertigarzneimittel verfügbar.

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 drei Beschlüsse des G-BA im Anwendungsgebiet „Hämophilie B“ vor, für Albutrepenonacog alfa vom 01. Dezember 2016, für Eftrenonacog alfa vom 15. Dezember 2016, für Nonacog beta pegol vom 19. April 2018.

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. 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 substituionspflichtige Hämophiliepatienten 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 Prophylaxe 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 beiden niedrigfrequenten rekombinanten Faktor-IX-Präparate (Wirkstoffe Eftrenonacog alfa, Nonacog beta pegol) 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.

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 Albutrepenonacog alfa wie folgt bewertet:

Für Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel) ist ein Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa zur Behandlung von Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel) wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine direkt vergleichende Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt, sondern deskriptive Gegenüberstellungen der Ergebnisse von einzelnen Armen verschiedener Studien sowie ergänzende matching-adjustierte indirekten Vergleiche (*matching adjusted indirect comparison*, MAIC) einzelner Endpunkte. Diese indirekten (adjustierten) Vergleiche sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Der pharmazeutische Unternehmer stellt die Ergebnisse der offenen, nicht kontrollierten, multizentrischen Studien CSL654_2004, CSL654_3001, CSL654_3002, CSL654_3003 und CSL654_5005 zu Albutrepenonacog alfa den Ergebnissen aus den offenen, nicht kontrollierten, multizentrischen Studien zu Eftrenonacog alfa (B-LONG, Kids B-LONG, B-YOND) deskriptiv gegenüber. Dabei handelt es sich um Ergebnisse aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Die rein deskriptive Gegenüberstellung der Ergebnisse einzelner Arme verschiedener Studien ist für die Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet. Des Weiteren untersucht der pharmazeutische Unternehmer nicht die Ähnlichkeit der Studien für Intervention und Vergleich.

Darüber hinaus wurden vom pharmazeutischen Unternehmer MAIC-Analysen für die Endpunkte annualisierte Blutungsrate und Faktorverbrauch in der Prophylaxe vorgelegt. Für Albutrepenonacog alfa wurden dabei individuelle Patientendaten (CSL654_3001) und für die Studie zu Eftrenonacog alfa (B-LONG) aggregierte Daten herangezogen.

MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator stellen grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung dar. Bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkomparator sind für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Verfahren sinnvoll, die im Gegensatz zur MAIC-Analyse unter Verwendung von individuellen Patientendaten durchgeführt werden. Die MAIC-Analyse hingegen berücksichtigt Confounding auf Basis aggregierter Daten. Somit sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleiche auf Basis von MAIC-Analysen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa geeignet.

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 Daten konnte jedoch kein Nachweis einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität durch die Reduktion der erforderlichen Injektionsfrequenz erbracht werden, da die Daten insgesamt nicht zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen werden konnten.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Albutrepenonacog alfa aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze.

Idelvion (Wirkstoff Albutrepenonacog alfa) wurde als Orphan Drug zugelassen und wird angewendet zur Therapie und Prophylaxe von Blutungen Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel).

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa zur Behandlung von Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel) wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine direkt vergleichende Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Die vorgelegten Analysen sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

In der Gesamtschau ist für diese Patientenpopulation ein Zusatznutzen für Albutrepenonacog 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 Beschluss die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Es handelt sich gegenüber der Erstbewertung aus dem Jahr 2016 um aktualisierte Zahlen unter Berücksichtigung neuerer Daten zur Prävalenz und Inzidenz.

Die Angaben liegen in der Obergrenze in einer plausiblen Größenordnung. Die Untergrenze ist unterschätzt.

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: 19. Januar 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Albutrepenonacog alfa sollte durch in der Therapie von Patienten mit Hämophilie B erfahrene Ärztinnen und Ärzte 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. März 2022). Die Kosten der Bedarfsbehandlung für Hämophilie B-Patienten sind individuell verschieden und werden nicht dargestellt. Es werden nur die Kosten der Prophylaxe-Therapie dargestellt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Albutrepenonacog alfa	Kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage oder alle 10 bis 14 Tage	52,1 oder 26,1 – 36,5	1	52,1 oder 26,1 – 36,5
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX				
Nonacog alfa	Kontinuierlich, alle 3 bis 4 Tage oder alle 3 bis 7 Tage	91,3 – 121,7 oder 52,1 – 121,7	1	91,3 – 121,7 oder 52,1 – 121,7
Nonacog beta pegol	Kontinuierlich, alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Nonacog gamma	Kontinuierlich, alle 3 bis 4 Tage	91,3 – 121,7	1	91,3 – 121,7
Eftrenonacog alfa	Kontinuierlich, alle 7 bis 10 Tage	36,5 – 52,1	1	36,5 – 52,1
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor IX				
Human-plasmatische Präparate ⁴	Kontinuierlich, alle 3 bis 4 Tage	91,3 – 121,7	1	91,3 – 121,7

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.

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

Es wird der theoretische Jahresverbrauch von Albutrepenonacog alfa 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 (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 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 85 kg⁵, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“, 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: 61,8 kg; 6 bis unter 12 Jahre: 32,7 kg; unter 6 Jahre: 15,1 kg.

Albutrepenonacog alfa wird in Dosierungen von 35 bis 50 I.E. pro kg Körpergewicht 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. Gemäß Fachinformation wird Nonacog alfa in der Dosierung 40 I.E. pro kg Körpergewicht bei Patienten ab 6 Jahren alle 3 bis 4 Tage verabreicht. Bei Kindern unter 6 Jahren wird Nonacog alfa in der Dosierung 63,7 I.E. pro kg Körpergewicht alle 3 bis 7 Tage gegeben. 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). Bei Nonacog gamma gilt für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren ein Dosierungsschema von 40 I.E. bis 60 I.E. pro kg Körpergewicht alle 3 bis 4 Tage. Bei Kindern bis unter 12 Jahren wird eine Dosierung von 40 I.E. bis 80 I.E. pro kg Körpergewicht alle 3 bis 4 Tage verabreicht. Das Therapieschema gemäß Fachinformation ist für Eftrenonacog alfa 50 I.E. pro kg Körpergewicht einmal wöchentlich oder 100 I.E. pro kg Körpergewicht einmal alle 10 Tage bei Patienten ab 12 Jahren. Für Kinder unter 12 Jahren wird die empfohlene Anfangsdosierung von 50-60 I.E./kg KG alle 7 Tage zu Grunde gelegt.

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, 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 2 975 I. E./Injektion diese zusammengesetzt aus zwei Durchstechflaschen mit jeweils 2 000 I.E. und 1 000 I.E. Faktor IX.

⁵ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (I.E. pro kg KG)	Dosis/Patient/Behandlungstag (I.E.)	Verbrauch nach Wirkstärke (I.E.) pro Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke (DFL) ⁶	
Zu bewertendes Arzneimittel						
Albutrepenonacog alfa	35 – 50	<u>Erwachsene</u>				
		2 975 – 4 250	1 x 2 000 1 x 1 000 bis 1 x 3 500 1 x 250 1 x 500	52,1	52,1 x 2 000 52,1 x 1 000 bis 52,1 x 3 500 52,1 x 250 52,1 x 500	
		<u>12 - < 18 Jahre</u>				
		2 163 – 3 090	1 x 2 000 1 x 250 bis 1 x 2 000 1 x 1 000 1 x 250	52,1	52,1 x 2 000 52,1 x 250 bis 52,1 x 2 000 52,1 x 1 000 52,1 x 250	
		<u>6 - < 12 Jahre</u>				
		1 144,5 – 1 635	1 x 1 000 1 x 250 bis 1 x 1 000 1 x 500 1 x 250	52,1	52,1 x 1 000 52,1 x 250 bis 52,1 x 1 000 52,1 x 500 52,1 x 250	
		<u>< 6 Jahre</u> 528,5 - 755	1 x 500 1 x 250 bis 1 x 1 000	52,1	52,1 x 500 52,1 x 250 bis 52,1 x 1 000	
		75	<u>Erwachsene</u>			
			6 375	1 x 3 500 1 x 2 000 1 x 1 000	26,1 – 36,5	26,1 x 3 500 26,1 x 2 000 26,1 x 1 000 bis 36,5 x 3 500 36,5 x 2 000 36,5 x 1 000
			<u>12 - < 18 Jahre</u>			
4 635	1 x 3 500 1 x 1 000 1 x 250		26,1 – 36,5	26,1 x 3 500 26,1 x 1 000 26,1 x 250 bis 36,5 x 3 500 36,5 x 1 000		

⁶ Der Jahresdurchschnittsverbrauch an Durchstechflaschen wurde auf die wirtschaftlichste Stückelung der benötigten I.E. pro Injektion bezogen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (I.E. pro kg KG)	Dosis/Patient/Behandlungstag (I.E.)	Verbrauch nach Wirkstärke (I.E.) pro Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke (DFL) ⁶
					36,5 x 250
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX					
Nonacog alfa	40	<u>Erwachsene</u>			
		3 400	1 x 3 000 1 x 500	91,3 – 121,7	91,3 x 3 000 91,3 x 500 bis 121,7 x 3 000 121,7 x 500
		<u>12 - < 18 Jahre</u>			
		2 472	1 x 2 000 1 x 500	91,3 – 121,7	91,3 x 2 000 91,3 x 500 bis 121,7 x 2 000 121,7 x 500
	63,7	<u>6 - < 12 Jahre</u>			
		1 308	1 x 1 000 1 x 500	91,3 – 121,7	91,3 x 1 000 91,3 x 500 bis 121,7 x 1 000 121,7 x 500
		<u>< 6 Jahre</u>			
		961,9	1 x 1 000	52,1 – 121,7	52,1 x 1 000 bis 121,7 x 1 000
Nonacog beta pegol	40	<u>Erwachsene</u>			
		3 400	1 x 2 000 1 x 1 000 1 x 500	52,1	52,1 x 2 000 52,1 x 1 000 52,1 x 500
		<u>12 - < 18 Jahre</u>			
		2 472	1 x 2 000 1 x 500	52,1	52,1 x 2 000 52,1 x 500
Nonacog gamma	40 – 60	<u>Erwachsene</u>			
		3 400 – 5 100	1 x 3 000 1 x 500 bis 1 x 3 000 1 x 2 000 1 x 250	91,3 – 121,7	91,3 x 3 000 91,3 x 500 bis 121,7 x 3 000 121,7 x 2 000 121,7 x 250
		<u>12 - < 18 Jahre</u>			

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (I.E. pro kg KG)	Dosis/Patient/Behandlungstag (I.E.)	Verbrauch nach Wirkstärke (I.E.) pro Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke (DFL) ⁶	
		2 472 – 3 708	1 x 2 000 1 x 500 bis 1 x 3 000 1 x 500 1 x 250	91,3 – 121,7	91,3 x 2 000 91,3 x 500 bis 121,7 x 3 000 121,7 x 500 121,7 x 250	
	40 – 80	<u>6 - < 12 Jahre</u>				
		1 308 – 2 616	1 x 1 000 1 x 500 bis 1 x 2 000 1 x 500 1 x 250	91,3 – 121,7	91,3 x 1 000 91,3 x 500 bis 121,7 x 2 000 121,7 x 500 121,7 x 250	
		<u>< 6 Jahre</u>				
		604 - 1208	1 x 500 1 x 250 bis 1 x 1 000 1 x 250	91,3 – 121,7	91,3 x 500 91,3 x 250 bis 121,7 x 1 000 121,7 x 250	
Eftrenonacog alfa	50 – 100	<u>Erwachsene</u>				
		4 250 – 8 500	2 x 3 000 1 x 2 000 1 x 500 bis 1 x 3 000 1 x 1 000 1 x 250	36,5 - 52,1	73 x 3 000 36,5 x 2 000 36,5 x 500 bis 52,1 x 3 000 52,1 x 1 000 52,1 x 250	
		<u>12 - < 18 Jahre</u>				
		3 090 – 6 180	1 x 3 000 1 x 250 Bis 2 x 3 000 1 x 250	36,5 - 52,1	52,1 x 3 000 52,1 x 250 Bis 73 x 3 000 36,5 x 250	
	50 – 60	<u>6 - < 12 Jahre</u>				
		1 635 – 1 962	1 x 1 000 1 x 500 1 x 250 bis 1 x 2 000	52,1	52,1 x 1 000 52,1 x 500 52,1 x 250 bis 52,1 x 2 000	
		<u>< 6 Jahre</u>				
755 – 906		1 x 1 000	52,1	52,1 x 1 000		
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor IX						

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (I.E. pro kg KG)	Dosis/Patient/Behandlungstag (I.E.)	Verbrauch nach Wirkstärke (I.E.) pro Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke (DFL) ⁶
Human-plasmatische Präparate	20 – 40	<u>Erwachsene</u>			
		1 700 – 3 400	2 x 1 000 bis 3 x 1 000 1 x 500	91,3 – 121,7	182,6 x 1 000 bis 368,1 x 1 000 121,7 x 500
		<u>12 - < 18 Jahre</u>			
		1 236 – 2 472	1 x 1 000 1 x 500 bis 2 x 1 000 1 x 500	91,3 – 121,7	91,3 x 1 000 91,3 x 500 bis 245,4 x 1 000 121,7 x 500
		<u>6 - < 12 Jahre</u>			
		654 – 1 308	1 x 1 000 bis 1 x 1 000 1 x 500	91,3 – 121,7	91,3 x 1 000 bis 121,7 x 1 000 121,7 x 500
DFL = Durchstechflaschen					

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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Albutrepenonacog alfa 250 I.E.	1 PLI	633,95 €	1,77 €	34,48 €	597,70 €
Albutrepenonacog alfa 500 I.E.	1 PLI	1 256,63 €	1,77 €	68,95 €	1 185,91 €
Albutrepenonacog alfa 1 000 I.E.	1 PLI	2 472,25 €	1,77 €	137,90 €	2 332,58 €
Albutrepenonacog alfa 2 000 I.E.	1 PLI	4 886,88 €	1,77 €	275,80 €	4 609,31 €
Albutrepenonacog alfa 3 500 I.E.	1 PLI	8 508,82 €	1,77 €	482,65 €	8 024,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX					
Nonacog alfa 250 I.E.	1 PLI	287,27 €	1,77 €	15,28 €	270,22 €
Nonacog alfa 500 I.E.	1 PLI	563,22 €	1,77 €	30,56 €	530,89 €
Nonacog alfa 1 000 I.E.	1 PLI	1 115,15 €	1,77 €	61,12 €	1 052,26 €
Nonacog alfa 2 000 I.E.	1 PLI	2 197,93 €	1,77 €	122,23 €	2 073,93 €
Nonacog alfa 3 000 I.E.	1 PLI	3 268,09 €	1,77 €	183,35 €	3 082,97 €
Nonacog beta pegol 500 I.E.	1 PLI	958,33 €	1,77 €	52,43 €	904,13 €
Nonacog beta pegol 1 000 I.E.	1 PLI	1 893,87 €	1,77 €	104,87 €	1 787,23 €
Nonacog beta pegol 2 000 I.E.	1 PLI	3 730,11 €	1,77 €	209,74 €	3 518,60 €
Nonacog gamma 250 I.E.	1 PLI	255,33 €	1,77 €	13,51 €	240,05 €
Nonacog gamma 500 I.E.	1 PLI	499,38 €	1,77 €	27,02 €	470,59 €
Nonacog gamma 1 000 I.E.	1 PLI	987,49 €	1,77 €	54,05 €	931,67 €
Nonacog gamma 2 000 I.E.	1 PLI	1 950,41 €	1,77 €	108,10 €	1 840,54 €
Nonacog gamma 3 000 I.E.	1 PLI	2 896,81 €	1,77 €	162,15 €	2 732,89 €
Eftrenonacog alfa 250 I.E.	1 PLI	474,33 €	1,77 €	0,00 €	472,56 €
Eftrenonacog alfa 500 I.E.	1 PLI	937,39 €	1,77 €	0,00 €	935,62 €
Eftrenonacog alfa 1 000 I.E.	1 PLI	1 853,27 €	1,77 €	0,00 €	1 851,50 €
Eftrenonacog alfa 2 000 I.E.	1 PLI	3 648,92 €	1,77 €	0,00 €	3 647,15 €
Eftrenonacog alfa 3 000 I.E.	1 PLI	5 444,57 €	1,77 €	0,00 €	5 442,80 €
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor IX					
Haemonine 500 I.E.	1 PLI	472,12 €	1,77 €	25,52 €	444,83 €
Haemonine 1 000 I.E.	1 PLI	932,96 €	1,77 €	51,03 €	880,16 €
Abkürzungen: PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung					

Stand Lauer-Tabax: 15. März 2022

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

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 8. Dezember 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 15. Oktober 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Albutrepenonacog alfa beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Oktober 2021 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 Albutrepenonacog alfa beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Januar 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. Januar 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Februar 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 21. Februar 2022 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 29. März 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. April 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Dezember 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. Februar 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	21. Februar 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	1. März 2022 15. März 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	29. März 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. April 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. April 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken