

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am Datum (BAnz AT XXXXXX), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Eftrenonacog alfa wie folgt ergänzt:**

Eftrenonacog alfa

Beschluss vom: 15. Dezember 2016
In Kraft getreten am: 15. Dezember 2016
BAnz AT XXXXXX

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. Mai 2016):

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel).

ALPROLIX kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eftrenonacog alfa ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

Nicht quantifizierbar

Studienergebnisse:

Erwachsene (Studien B-LONG und B-YOND)

Mortalität				
Es traten keine Todesfälle auf.				
Morbidität				
Endpunkt	Studie B-LONG			
	Studienarm 1: Wöchentliche dosis- optimierte Prophylaxe N=61	Studienarm 2: Individualisierte Intervall-prophylaxe N=26	Studienarm 3: Bedarfsbehandlung N=27	
<u>Annualisierte Blutungsrate</u>				
Median (Min; Max)	2,95 (0,0; 12,8)	1,38 (0,0; 8,9)	17,69 (2,2; 41,6)	
RR [95%-KI] ¹⁾ p-Wert	0,17 [0,11;0,24] <0,001	0,13 [0,08;0,20] <0,001	Referenz	
<u>Annualisierte Blutungsrate nach Art der Blutung</u>				
ABR spontan Median (Min; Max)	1,04 (0,0; 10,8)	0,88 (0,0; 6,2)	11,78 (0,0; 40,3)	
ABR traumainduziert Median (Min; Max)	0,99 (0,0; 5,2)	0,00 (0,0; 8,4)	2,21 (0,0; 29,4)	
Endpunkt	Studie B-YOND ²⁾			
	Wöchentliche dosis- optimierte Prophylaxe N=50	Individualisierte Intervall- prophylaxe N=30	Personalisierte Prophylaxe N=13	Bedarfs- behandlung N=15
<u>Annualisierte Blutungsrate</u>				
ABR, Median (Min; Max)	2,28 (0,0; 25,4)	2,25 (0,0; 30,1)	2,42 (0,0; 15,7)	11,27 (0,0, 39,2)
Lebensqualität				
Endpunkt	Studie B-LONG			
	Studienarm 1: Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe Median (Min; Max) N=33	Studienarm 2: Individualisierte Intervall-prophylaxe Median (Min; Max) N=15		
<u>Haem-A-QoL³⁾</u>				
Haem-A-QoL-Gesamtscore				
Baseline	N=26	27,58 (10,9; 63,1)	N=13	25,57 (7,7; 67,9)
Woche 52	N=15	24,36 (4,5; 63,7)	N=10	16,58 (4,4; 63,0)
Veränderung zu Baseline				
Woche 52		-5,60 (-24,4; 9,6) ⁴⁾		-3,31 (-11,6; 4,9) ⁴⁾

Nebenwirkungen				
Endpunkte	Studienarm 1: Wöchentliche dosis-optimierte Prophylaxe N=63	B-LONG Studienarm 2: Individualisierte Intervall- prophylaxe N=29	Studienarm 3: Bedarfs- behandlung N=27	B-YOND Patienten aus B-LONG N=93
<u>Auftreten von Hemmkörpern</u>				
Inzidenz ^{5), 6)} [95% KI ⁷⁾	0 [0; 5,7]	0 [0; 12,8] ⁵⁾	0 [0; 12,8]	-
<u>Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase</u>				
<u>Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)</u>				
UE	45 (71,4)	23 (79,3)	20 (74,1)	71 (76,3)
Schwere UE	1 (1,6)	4 (13,8)	1 (3,7)	13 (14,0)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	1 (1,6)	0	1 (3,7)	0
SUE	5 (7,9)	4 (13,8)	4 (14,8)	21 (22,6)
<u>Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase (UE mit Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm), n (%)</u>				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	28 (44,4)	13 (44,8)	7 (25,9)	37 (39,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15 (23,8)	6 (20,7)	5 (18,5)	26 (28,0)
Erkrankungen des Nervensystems	8 (12,7)	7 (24,1)	2 (7,4)	17 (18,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (9,5)	3 (10,3)	3 (11,1)	13 (14,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (1,6)	1 (3,4)	0	11 (11,8)

¹⁾ Risk Ratios wurden anhand adjustierter ABR berechnet. ABR wurde dabei mittels negativem binomialem Regressionsmodell für die individuelle Studiendauer der Studienteilnehmer adjustiert.

²⁾ Datenschnitt vom 17.10.2014.

³⁾ Vorbehandlung: Prophylaxe.

⁴⁾ Median zu Baseline für zur Verfügung stehende Patienten: nicht berichtet.

⁵⁾ Population bezieht sich lediglich auf Studienteilnehmer, die Eftrenonacog alfa als 15K-Produkt erhielten. Personen, die das 5K-Produkt erhielten, wurden nicht einbezogen; dies betraf 2 Patienten aus Studienarm 2.

⁶⁾ Inzidenz über den gesamten Zeitraum der Studie.

⁷⁾ Berechnet mittels exakter Clopper-Pearson-Methode.

Abkürzungen: ABR: annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; n. b.: nicht berichtet; RR: Risk Ratio; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse

Kinder (Studien Kids B-LONG [1 bis 11 Jahre]¹⁾ und B-YOND [3 bis 10 Jahre]¹⁾

Mortalität				
Es traten keine Todesfälle auf				
Morbidität				
Endpunkt	Studie Kids B-LONG			
	< 6 Jahre N=15		6 bis < 12 Jahre N=15	
<u>Annualisierte Blutungsrate²⁾</u>				
Median (Min; Max)	1,09 (0,0; 5,6)		2,13 (0,0; 10,0)	
<u>Annualisierte Blutungsrate nach Art der Blutung</u>				
ABR spontan Median (Min; Max)	0,00 (0,0; 2,9)		0,00 (0,0; 3,1)	
ABR traumainduziert Median (Min; Max)	0,00 (0,0; 5,6)		1,06 (0,0; 9,6)	
<u>EQ-5D-Y³⁾</u>				
<u>EQ-5D-VAS</u>				
Baseline, Median (Min; Max)	N=10	97,5 (48; 100)		
Woche 50, Median (Min; Max)	N=8	96,5 (70; 100)		
<u>Veränderung zu Baseline</u>				
Woche 50, Median (Min; Max)	-0,5 (-18; 52) ⁴⁾			
Lebensqualität				
Endpunkt	Studie Kids B-LONG			
	<u>CHO-KLAT</u>			
	N	Selbsteinschätzung durch Patienten	N	Einschätzung durch Proxy
<u>CHO-KLAT-Gesamtscore⁵⁾</u>				
Baseline, Median (Min; Max)	15	76,6 (56; 96)	12	84,2 (64; 92)
Woche 50, Median (Min; Max)	12	79,0 (67; 92)	11	78,2 (66; 98)
<u>Veränderung zu Baseline</u>				
Woche 50, Median (Min; Max)	-1,3 (-7; 17) ⁶⁾		-2,5 (-15; 9) ⁷⁾	

Nebenwirkungen			
Endpunkt	Studie Kids B-LONG		Studie B-YOND ⁸⁾
	< 6 Jahre N=15	6 bis < 12 Jahre N=15	Patienten aus Kids B- LONG N=23
<u>Auftreten von Hemmkörpern</u>			
Inzidenz ⁹⁾ [95% KI ¹⁰⁾	0 [0;21,8]	0 [0;21,8]	-
<u>Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase</u> <u>Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)</u>			
UE	12 (80,0)	14 (93,3)	17 (73,9)
Schwere UE	2 (13,3)	0	0
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0	0	0
SUE	3 (20,0)	1 (6,7)	2 (8,7)
<u>Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase</u> <u>(UE mit Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm), n (%)</u>			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (60,0)	10 (66,7)	9 (39,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (53,3)	3 (20,0)	4 (17,4)
Erkrankungen des Nervensystems	0	2 (13,3)	1 (4,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (33,3)	1 (6,7)	2 (8,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n. b. ¹¹⁾	n. b. ¹¹⁾	0

¹⁾ Alter zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung der Studie Kids B-LONG

²⁾ Annualisierte Blutungsrate wird für Kinder in der Studie B-YOND aufgrund inhomogener Anzahl der Patienten innerhalb der Studienarme nicht dargestellt.

³⁾ Ergebnisse der visuellen Analogskala des EQ-5D-Y in der Studie Kids B-LONG. Laut Dossier Modul 4 beruhen die Angaben auf Selbstangaben durch das Kind/den Jugendlichen (N=13).

⁴⁾ Median zu Baseline für zur Verfügung stehende Patienten (n=8): 92,5.

⁵⁾ Es erfüllten N=15 Studienteilnehmer das Mindestalter von 5 Jahren.

⁶⁾ Median zu Baseline für zur Verfügung stehende Patienten (n=12): 79,0.

⁷⁾ Median zu Baseline für zur Verfügung stehende Patienten (n=11): 83,3.

⁸⁾ Datenschnitt vom 17.10.2014.

⁹⁾ Inzidenz über den gesamten Zeitraum der Studie.

¹⁰⁾ Konfidenzintervall mittels exakter Clopper-Pearson-Methode berechnet.

¹¹⁾ Inzidenz < 3 %.

Abkürzungen: ABR: annualisierte Blutungsrate; Max: Maximum; Min: Minimum; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berichtet; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 580 – 660 Patienten

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: 8. November 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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten¹:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel: Eftrenonacog alfa (Alprolix®)	
Erwachsene	578.578,00 € - 823.361,00 €
12 - < 18 Jahre	442.442,00 € - 605. 412,50 €
6 - < 12 Jahre	238.238,00 € - 272.272,00 €
< 6 Jahre	102.102,00 € - 136.136,00 €

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2016

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

¹ Die Preise unterliegen nicht der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV).

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 15. Dezember 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken