

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)
Berotralstat (hereditäres Angioödem)

Vom 2. Dezember 2021

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 Berotralstat (Orladeyo) gemäß Fachinformation	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
	2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	5
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	6
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	6
2.4	Therapiekosten	6
3.	Bürokratiekostenermittlung	9
4.	Verfahrensablauf	9

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 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Berotralstat ist der 15. Juni 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 4. Juni 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. September 2021 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 Berotralstat 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 Berotralstat 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 Berotralstat (Orladeyo) gemäß Fachinformation

Orladeyo wird angewendet bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren zur routinemäßigen Prävention wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (HAE).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. Dezember 2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Jugendliche und Erwachsene ab 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems

zweckmäßige Vergleichstherapie für Berotralstat zur Routine-Prophylaxe:

eine Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor

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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Berotralstat die Wirkstoffe C1-Esterase-Inhibitor, das Antifibrinolytikum Tranexamsäure sowie der Plasma-Kallikrein-Inhibitor Lanadelumab zugelassen.
- zu 2. Für die Behandlung des hereditären Angioödems kommen keine nicht-medikamentösen Maßnahmen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.
- zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt ein Beschluss zu Lanadelumab aufgrund einer Neubewertung nach Überschreiten der Umsatzschwelle von 50 Mio. € vom 4. November 2021 vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Es wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Berotralstat nur Patientinnen und Patienten mit HAEs Typ I oder Typ II umfasst, welche durch einen Mangel bzw. einen Defekt des C1-Esterase-Inhibitors gekennzeichnet sind. Das Ziel der Behandlung von betroffenen Patientinnen und Patienten ist die Reduktion der dadurch auftretenden Angioödeme bzw. HAE-Attacken.

Sofern die alleinige Akutbehandlung der HAE-Attacken nicht mehr ausreichend ist, so wird in den Leitlinien eine Langzeitprophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor empfohlen. Diese Therapie kann die Anzahl, Dauer und Schwere der HAE-Attacken reduzieren. Gemäß aktuellen Leitlinien stellt die Behandlung mit Antifibrinolytika eine nachrangige Therapieoption dar. Für den Wirkstoff Lanadelumab gilt der Zusatznutzen mit Beschluss vom 4. November 2021 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt. Darüber hinaus kommt er aufgrund der nicht ausreichend langen Marktverfügbarkeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage. Somit wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie für Berotralstat als Langzeitprophylaxe bei über 12-jährigen Patientinnen und Patienten mit hereditärem Angioödem eine Langzeitprophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor bestimmt.

Eine Akutbehandlung von HAE-Attacken sollte generell – sofern nötig – auch neben einer entsprechenden Langzeitprophylaxe möglich sein. Hierbei wird darauf

hingewiesen, dass im Rahmen der Studiendurchführung die Möglichkeit der Akutbehandlung von HAE-Attacken auch in beiden Studienarmen bestehen sollte. Um die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu erhöhen, wird darüber hinaus empfohlen, die Begleitmedikation bzw. die Medikation für die Akutbehandlung von HAE-Attacken mit Dosierung und Dauer während der Studie zu dokumentieren und im Dossier darzustellen.

Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformationen der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen.

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 Berotralstat wie folgt bewertet:

Für Jugendliche und Erwachsene ab 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems ist ein Zusatznutzen von Berotralstat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Berotralstat zur Langzeitprophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems bei Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren wurden keine vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Damit ist der Zusatznutzen nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Orladeyo mit dem Wirkstoff Berotralstat.

Berotralstat ist zugelassen bei Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren zur Langzeitprophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor bestimmt.

Es wurden keine vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung. Dem Beschluss werden die Zahlen aus dem Beschluss zu Lanadelumab vom 04. November 2021 im gleichen Anwendungsgebiet zugrunde gelegt. Diese Angaben sind jedoch mit folgenden Unsicherheiten behaftet:

Die Berechnung der unteren Grenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit HAE in Deutschland basiert auf einer (im Vergleich zu anderen Ländern niedrigen) geschätzten HAE-Prävalenzrate für Griechenland, da laut Aussage des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten für Deutschland zur Verfügung stehen. Inwieweit die Daten auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind, ist daher fraglich. Weitere Unsicherheiten ergeben sich für die obere Grenze von Patientinnen und Patienten mit HAE in Deutschland, welche auf einer Expertenbefragung beruht. Die ermittelte Patientenzahl wurde auf den Anteil an Patientinnen und Patienten beschränkt, die zum Zeitpunkt der Befragung mit einer Langzeitprophylaxe behandelt wurden. Da dadurch Patientinnen und Patienten ausgeschlossen wurden, die keine Langzeitprophylaxe erhielten, jedoch für eine routinemäßige Prophylaxe infrage kommen, ist von einer möglichen Unterschätzung der Patientenzahlen auszugehen. Die Expertenbefragung wurde im Jahr 2018 durchgeführt. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die im aktuellen Jahr eine routinemäßige Prophylaxe infrage kommt, kann jedoch höher liegen.

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 Orladeyo (Wirkstoff: Berotralstat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. November 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Berotralstat soll nur durch in der Therapie von Jugendlichen und Erwachsenen mit hereditärem Angioödem erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2021).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Ist die Therapiedauer nicht begrenzt, bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Die empfohlene Dosis des zu bewertenden Arzneimittels Berotralstat beträgt gemäß Fachinformation für Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Gewicht von ≥ 40 kg 150 mg Berotralstat einmal täglich.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie der C1-Esterase-Inhibitoren sind Arzneimittel mit unterschiedlichen Dosierungsangaben und Applikationsarten (i.v. und s.c.) verfügbar. Für die Kostenberechnung wird die wirtschaftlichste Darreichungsform berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Berotralstat	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
C1-Esterase-Inhibitor	kontinuierlich, alle 3 - 4 Tage	91,3 – 121,7	1	91,3 – 121,7

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Berotralstat	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	365	365 x 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
C1-Esterase-Inhibitor	1000 I.E.	1000 I.E.	2 x 500 I.E.	91,3 – 121,7	182,6 x 500 I.E. - 243,4 x 500 I.E.

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a 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					
Berotalstat	98 HKP	65 876,83 €	1,77 €	3 758,96 €	62 116,10 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
C1-Esterase-Inhibitor 500 I.E.	2 PLI	1 861,43 €	1,77 €	103,03 €	1 756,63 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln, PLI = Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2021

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 23. Januar 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 4. Juni 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Berotralstat beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 8. Juni 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 Berotralstat beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. September 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. September 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Oktober 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 25. Oktober 2021 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 23. November 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Dezember 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Januar 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	19. Oktober 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	25. Oktober 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	2. November 2021 16. November 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. November 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Dezember 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. Dezember 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken