

# Tragende Gründe



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**zum Beschlussentwurf 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 - Turoctocog alfa**

Vom 3. Juli 2014

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Bürokratiekosten .....	9
4. Verfahrensablauf .....	10

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. 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 folgende 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**

Gemäß Kapitel 5 § 1 Absatz 2 Nr. 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) wird die Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V für erstattungsfähige Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen oder neuen Wirkstoffkombinationen durchgeführt, die ab dem 1. Januar 2011 erstmals in den Verkehr gebracht werden, sofern erstmals ein Arzneimittel mit diesem Wirkstoff in den Verkehr gebracht wird.

In Kapitel 5 § 2 Absatz 1 Satz 1 bis 3 VerfO wird definiert, unter welchen Voraussetzungen ein Arzneimittel als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen anzusehen ist:

Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen sind Arzneimittel, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkung bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind (Satz 1). Ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gilt solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit diesem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht (Satz 2).

Aufgrund von Unterschieden in den Aminosäuresequenzen des Wirkstoffs Turoctocog alfa (rekombinant hergestellter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII) und der Wirkstoffe der bereits im Markt befindlichen humanen oder rekombinant hergestellten Faktor VIII-Präparate wird

Turoctocog alfa gemäß Kapitel 5 § 2 Absatz 1 Satz 1 bis 3 VerfO i.V.m. Kapitel 4 § 16 Absatz 2 als „neuer Wirkstoff“ angesehen.

Für das Arzneimittel NovoEight<sup>®</sup> mit dem Wirkstoff Turoctocog alfa wurde zudem im Rahmen der Zulassung ein Unterlagenschutz erteilt und damit fällt das Arzneimittel unter den Geltungsbereich des § 35a SGB V, da ein in Deutschland oder zentral europäisch zugelassenes Fertigarzneimittel mit diesem Wirkstoff nicht vor dem 1. Januar 2011 in Deutschland in den Verkehr gebracht worden ist.

Daraus folgt eine Dossierpflicht zur Nutzenbewertung zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens eines Arzneimittels mit dem Wirkstoff Turoctocog alfa.

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Turoctocog alfa ist der 15. Januar 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 14. Januar 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. April 2014 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 Turoctocog 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 Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Turoctocog 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

### Zugelassenes Anwendungsgebiet von Turoctocog alfa (NovoEight<sup>®</sup>) gemäß Fachinformation:

NovoEight<sup>®</sup> ist angezeigt zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII).

NovoEight<sup>®</sup> kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-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 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Absatz 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 Absatz 3 VerfO:

zu 1. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat sich einen umfassenden Überblick über die zugelassenen Arzneimitteltherapien verschafft: Für die Therapie der Hämophilie A sind aktuell Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

- Rekombinante Faktor VIII-Präparate beinhalten das gentechnisch hergestellte humane Faktor VIII-Glykoprotein. Die Faktor VIII-Glykoproteine unterscheiden sich durch die Länge ihrer Seitenketten.
  - Octocog alfa beinhaltet das natürliche menschliche Faktor VIII-Glykoprotein mit der vollständigen Aminosäuresequenz (Präparate: Advate<sup>®</sup>, Kogenate<sup>®</sup>, Helixate<sup>®</sup>, Recombinate Antihämophilie Faktor<sup>®</sup>).
  - Moroctocog alfa besitzt gegenüber dem natürlichen Faktor VIII-Glykoprotein eine verkürzte Seitenkette (ohne die B-Domäne; Präparat: Refacto<sup>®</sup>).

Alle Präparate sind zur Behandlung und zur Prophylaxe bei Hämophilie A zugelassen.

- Humane Plasma-Faktor VIII-Präparate (Beriate<sup>®</sup>, Faktor VIII SDH Intersero<sup>®</sup>, Haemoctin<sup>®</sup>, Octanate<sup>®</sup>, Fanhdi<sup>®</sup>, Haemate<sup>®</sup>, Immunate<sup>®</sup>, Optivate<sup>®</sup>, Voncento<sup>®</sup>, Wilate<sup>®</sup>) enthalten das aus Kryopräzipitaten gewonnene humanidentische Faktor VIII-Glykoprotein: Sie werden aus großen menschlichen Plasmapools gewonnen und sind zur Behandlung und zur Prophylaxe bei Hämophilie A zugelassen.
- Desmopressin ist für die Therapie der milden Hämophilie A zugelassen. Hier besteht noch eine Faktor VIII-Aktivität von mehr als 5 %. Zur dauerhaften

Behandlung der substituionspflichtigen mittelschweren bis schweren Hämophilie A ist es nicht zugelassen (Präparate Octostim<sup>®</sup>, Minirin<sup>®</sup>).

- Tranexamsäure ist nicht zur dauerhaften Behandlung der substituionspflichtigen mittelschweren bis schweren Hämophilie A zugelassen (Präparat Cyklokapron<sup>®</sup>).
- Eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-A-Patienten mit Faktor VIII-Inhibitor zugelassen (Präparat Feiba<sup>®</sup>).

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

zu 3. Für die Behandlung von Hämophilie-Patienten ist die Richtlinie Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116b SGB V (Anlage 2, Nr. 2: Diagnostik und Versorgung von Patienten mit Gerinnungsstörungen (Hämophilie) zu berücksichtigen.

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils (z. B. Entwicklung einer Hemmkörperhämophilie) oder des Sicherheitsrisikos (z. B. Infektionsrisiko) evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass eine der oben genannten Therapien regelhaft in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) vorzuziehen ist.

Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

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

#### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Die folgenden Ausführungen zur Bestimmung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa beziehen sich auf die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie und die auf dieser Basis vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte Therapieoption.

Der pharmazeutische Unternehmer wählt den rekombinanten Blutgerinnungsfaktor Octocog alfa als eine der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Alternativen aus. Er beschränkt seine Wahl auf Octocog alfa der dritten Generation (Advate<sup>®</sup>). Neben Advate<sup>®</sup> gibt es 3 weitere Präparate, die ebenfalls Octocog alfa (der ersten oder zweiten Generation)<sup>2</sup> enthalten und gemäß der Festlegung des G-BA ebenfalls zu berücksichtigen wären.

---

<sup>2</sup> Kogenate<sup>®</sup>, Helixate<sup>®</sup>, Recombinate Antihämophilie Faktor<sup>®</sup>

Für die Bewertung ergeben sich jedoch keine Konsequenzen, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine relevanten Daten identifiziert und vorgelegt wurden, die zur Bewertung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet sind. Zudem schließt der pharmazeutische Unternehmer auch keine potenziell relevanten Studien aus, da er abweichend von seiner Festlegung zur Vergleichstherapie in seiner Recherche nach Studien gegenüber allen vom G-BA benannten möglichen Vergleichstherapien sucht.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Turoctocog alfa wie folgt bewertet:

Für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII) liegt kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Der G-BA erachtet die im Dossier vorgelegten Daten als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde keine relevante Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa gegenüber der vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Therapie mit dem rekombinanten Blutgerinnungsfaktor Octocog alfa, identifiziert und vorgelegt. Es liegen somit keine vergleichenden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

Die Aussagen und Darstellungen des pharmazeutischen Unternehmers zum Zusatznutzen beziehen sich auf eine durch die Markteinführung von Turoctocog alfa erreichte „Verbesserung der Versorgungssicherheit“ sowie eine „verbesserte Integration von Hämophilie-Patienten in ein normales soziales Leben (durch eine verbesserte Thermostabilität des Wirkstoffs)“. Die hierfür herangezogenen Überlegungen basieren auf verschiedenen Publikationen und Statistiken<sup>3,4,5</sup> der Evidenzstufe V ohne systematische beschriebene Recherche.

Allein aus der Zulassung und Markteinführung eines neuen Präparats und einer damit nach Aussage des pharmazeutischen Unternehmers verbundenen „Verbesserung der Versorgungssicherheit“ ist kein Zusatznutzen abzuleiten, da sich eine solche Verbesserung nicht aus einem Wirkstoff-spezifischen Vorteil des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber den bestehenden Therapiemöglichkeiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt.

Des Weiteren sieht der pharmazeutische Unternehmer einen Vorteil von Turoctocog alfa gegenüber Octocog alfa der dritten Generation in dem Sachverhalt, dass Turoctocog alfa vorübergehend bei Temperaturen von bis zu 30 °C gelagert werden könne, gegenüber einer Lagerungstemperatur von nur 25 °C bei Octocog alfa. Aus dieser um 5 °C unterschiedlichen Lagerungsfähigkeit ergäbe sich während der Sommermonate sowie bei Reisen in wärmere Länder eine verbesserte Teilnahme am sozialen Leben. Der pharmazeutische Unternehmer legt hierzu jedoch keine vergleichenden, ausreichend interpretierbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

---

<sup>3</sup> Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Tabellen Gewinnung, Herstellung, Import, Export und Verbrauch 2012 und Auswertungen über mehrere Jahre (Stand 29.07.2013). URL: <http://www.pei.de/DE/infos/meldepflichtige/meldung-blutprodukte-21-transfusionsgesetz/berichte/berichte-21tfg-node.html#doc3258776bodyText4> (letzter Zugriff: 06.06.2014).

<sup>4</sup> Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Bericht der Arbeitsgruppe "Gesamtstrategie Blutversorgung angesichts vCJK" (2001.). URL: [http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/gesamtstrategie/gesamtstrategie-bericht-2001.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=1](http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/gesamtstrategie/gesamtstrategie-bericht-2001.pdf?__blob=publicationFile&v=1) (letzter Zugriff: 06.06.2014).

<sup>5</sup> Statistiken des Deutschen Wetterdienstes.

Fazit:

Der G-BA betrachtet die dargelegten Überlegungen insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Nutzen und Schaden von Turoctocog alfa 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

Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung: ca. 3190-3585

Der G-BA legt die vom IQWiG in der Dossierbewertung angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.

Die Hämophilie A ist ein chromosomal-rezessiv erblicher Gerinnungsdefekt und betrifft das männliche Geschlecht. Die Inzidenz der Hämophilie A liegt bei einem betroffenen männlichen Neugeborenen auf 5 000-10 000 Geburten<sup>6</sup>. Für die geschätzte Anzahl der Patienten der Zielpopulation wird die Prävalenzrate von 9,21 Patienten pro 100 000 männliche Einwohner zugrunde gelegt (DHR-Daten des Jahres 2010<sup>7</sup>). Bei einer Bevölkerungszahl von 40 112 400 männlichen Einwohner (Statistisches Bundesamt 2010<sup>8</sup>) entspricht dies einer Gesamtzahl von 3694 Patienten in Deutschland. Es wird ein Anteil der GKV-Patienten von 86 % angenommen, sodass eine Zielpopulation von 3192 Patienten gegeben ist. Der obere Wert der Spanne berechnet sich aus Daten des morbiditätsadjustierten Risikostrukturausgleichs<sup>9</sup> und wurde den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier entnommen.

## 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 Turoctocog alfa (NovoEight<sup>®</sup>) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Mai 2014):

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002719/WC500157553.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002719/WC500157553.pdf)

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

---

<sup>6</sup> Hemophilia of Georgia. Protocols for the treatment of hemophilia and von Willebrand Disease. (04.2008; Treatment of Hemophilia; Band 14). URL: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1137.pdf> (letzter Zugriff: 14.03.2014).

<sup>7</sup> Paul-Ehrlich-Institut. Berichte nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG): Angaben zu Patienten mit angeborenen Hämostasestörungen der Jahre 2008 bis 2012 (01.07.2013). URL: [http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/dhr-deutsches-haemophilieregister/deutsches-haemophilieregister-dhr-tabellen-abbildungen-tfg21-2008-2012.zip?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/dhr-deutsches-haemophilieregister/deutsches-haemophilieregister-dhr-tabellen-abbildungen-tfg21-2008-2012.zip?__blob=publicationFile&v=4) (letzter Zugriff: 14.03.2014).

<sup>8</sup> Statistisches Bundesamt. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/GeslechtStaatsangehoerigkeit.html> (letzter Zugriff: 04.06.2014).

<sup>9</sup> Bundesversicherungsamt. Erläuterungen zum Entwurf der Festlegung von Morbiditätsgruppen, Zuordnungsalgorithmus, Regressionsverfahren und Berechnungsverfahren für das Ausgleichsjahr 2014 (30.09.2013). URL: [http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/AJ\\_2014/Festlegung\\_Klassifikation\\_AJ2014.zip](http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/AJ_2014/Festlegung_Klassifikation_AJ2014.zip) (letzter Zugriff: 14.03.2014).

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

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juni 2014).

### Verbrauch

Der Verbrauch an Faktor-VIII-Präparaten bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Hämophilie A richtet sich nach dem jeweiligen Bedarf und ist patientenindividuell verschieden. Aus diesem Grund kann der Verbrauch der patientenindividuellen Bedarfstherapie nicht bestimmt werden.

Es wird der theoretische Jahresverbrauch an Turoctocog alfa sowie der Wirkstoffe (Faktor-VIII-Präparate) der zweckmäßigen Vergleichstherapie der zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A benötigt wird, dargestellt.

Der Verbrauch wird gemäß der jeweiligen Fachinformationen pro Injektion für die relevanten Altersgruppen (< 6 Jahre, 6 bis unter 12 Jahre, 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 ein durchschnittliches Körpergewicht eines männlichen Erwachsenen von 83,4 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2009“<sup>10</sup> angenommen. Für das zugrundeliegende Durchschnittsgewicht (kg) in der jeweiligen männlichen Altersgruppen unter 18 Jahren wurde der Mittelwert der Altersgruppe verwendet: 12 bis unter 18 Jahre: 61,6 kg; 6 bis unter 12 Jahre: 32,6 kg; unter 6 Jahre: 15,1 kg.

Bei Turoctocog alfa sieht die Fachinformation zwei verschiedene Therapieschemata vor (20 bis 40 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht alle 2 Tage oder 20 bis 50 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht 3-mal pro Woche). Bei der Verbrauchsbestimmung wurde das Dosierungsschema mit der größeren Verbrauchsspanne (20 bis 50 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht 3-mal pro Woche) verwendet. Der Verbrauch bei Anwendung des anderen Dosierungsschemas liegt innerhalb der errechneten Verbrauchsspanne. Für Kinder unter 12 Jahren sieht die Fachinformation ebenfalls zwei verschiedene Therapieschemata vor (25 bis 50 I.E. pro kg Körpergewicht alle 2 Tage oder 25 bis 60 I.E. pro kg Körpergewicht 3-mal pro Woche), das Dosierungsschema mit der größeren Verbrauchsspanne wurde zur Verbrauchsbestimmung verwendet.

Für die Präparate der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist gemäß der jeweiligen Fachinformation das Therapieschema 20 bis 40 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht. Abweichungen gibt es für die Verbrauchsspannen für Patienten unter 6 Jahren für Advate<sup>®</sup> (20 bis 40 I.E. pro kg Körpergewicht alle 3 bis 4 Tage) sowie für Optivate<sup>®</sup> (17 bis 30 I.E. pro kg Körpergewicht bis 3-mal in der Woche).

---

<sup>10</sup> Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg); Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht; 2009; Geschlecht: männlich. URL: [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/\\_XWD\\_FORMPROC?TARGET=&PAGE=\\_XWD\\_6&OPINDEX=1&HANDLE\\_R=\\_XWD\\_CUBE.SETPGS&DATACUBE=\\_XWD\\_34&D.000=3731&D.003=42](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_FORMPROC?TARGET=&PAGE=_XWD_6&OPINDEX=1&HANDLE_R=_XWD_CUBE.SETPGS&DATACUBE=_XWD_34&D.000=3731&D.003=42) (letzter Zugriff: 05.06.2014).

Da Faktor VIII-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 VIII/Injektion packungsgrößenoptimiert gestückelt. So wurde zum Beispiel bei Octocog alfa für einen Erwachsenen mit einem Bedarf an 1 668 I.E./Injektion diese zusammengesetzt aus drei Durchstechflaschen mit jeweils 1 000 I.E., 500 I.E. und 250 I.E. Faktor VIII.

#### Kosten der Arzneimittel:

Faktor VIII-Präparate können von den Preisspannen und Preisen der Apotheken gemäß § 1 Absatz 3 Nr. 3 und 6 Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) ausgenommen werden, wenn sie über die öffentliche Apotheke hinaus an Krankenhäuser und Hämophiliezentren direkt vertrieben werden. Sofern gemäß Lauer-Taxe ein Apothekeneinkaufspreis (AEK) verfügbar war, wurde der im Beschluss dargestellte Apothekenabgabepreis auf Basis der §§ 2 und 3 AMPreisV in Verbindung mit § 78 Absatz 3 Satz 1 AMG wie folgt gebildet:

- Apothekenzuschlag: 3% des Apothekeneinkaufspreises + 8,35 € + 0,16 €
- Apothekenabgabepreis: AEK + Apothekenzuschlag + Umsatzsteuer von 19%

Bei den Präparaten, bei denen kein Apothekeneinkaufspreis bzw. ein Klinik-Einkaufspreis verfügbar war, das Arzneimittel gemäß Lauer aber über den Großhandel verfügbar ist, wurde der Apothekeneinkaufspreis auf der Basis des Herstellerabgabepreises (HAP) zuzüglich der zulässigen Großhandelsaufschläge ermittelt.

Bei einer Abgabe der Arzneimittel über eine Apotheke, fallen die Rabatte nach § 130 SGB V sowie nach § 130 a SGB V an und wurde dementsprechend im Beschluss berücksichtigt.

Der Jahresverbrauch bildet die Spanne der Kosten für alle Arzneimittel ab, die sich aus den jeweils wirtschaftlichsten Stückelungen der einzelnen Präparate ergeben.

#### Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Regelhafte Laborleistungen, wie z. B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer langfristigen Behandlung innerhalb des therapeutischen Gesamtkonzeptes hinausgehen, werden nicht berücksichtigt.

Aufgrund der Fachinformationen sind keine Unterschiede in der Inanspruchnahme zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen zwischen Turoctocog alfa und Faktor VIII-Präparaten der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu erwarten.

### **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 18. Februar 2013 eingegangen am 20. Februar 2013 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. März 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 11. April 2013 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. Dezember 2013 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine Vorprüfung auf formale Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 14. Januar 2014 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Turoctocog alfa ist der 15. Januar 2014.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Januar 2014 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 Turoctocog alfa beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 10. April 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. April 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Mai 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Mai 2014 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 24. Juni 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. Juli 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. März 2013	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	20. Mai 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	3. Juni 2014 17. Juni 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juni 2014	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. Juli 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. Juli 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken