

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**zum 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 – Simoctocog alfa**

Vom 7. Mai 2015

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten	10
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 Simoctocog alfa (rekombinant hergestellter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII) und der Wirkstoffe der bereits im Markt befindlichen humanen oder rekombinant hergestellten Faktor VIII-Präparate wird

Simocotocog 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 Nuwiq[®] mit dem Wirkstoff Simocotocog 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 Simocotocog alfa.

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Simocotocog alfa ist der 15. November 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 30. Oktober 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. Februar 2015 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 Simocotocog 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 Simocotocog 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 Simocotocog alfa (Nuwiq[®]) gemäß Fachinformation:

Simocotocog alfa (Nuwiq[®])² ist angezeigt zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).

Nuwiq[®] 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.

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

² Fachinformation Nuwiq[®] (Simocotocog alfa; Stand Juli 2014).

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 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

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. 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, Kogenate®, Helixate®NexGen, Recombinate Antihämophilie Faktor).
 - Moroctocog alfa besitzt gegenüber dem natürlichen Faktor VIII-Glykoprotein eine verkürzte Seitenkette (ohne B-Domäne; Präparat: Refacto AF®).
 - Turoctocog alfa besitzt gegenüber dem natürlichen Faktor VIII-Glykoprotein eine verkürzte Seitenkette (ohne B-Domäne; Präparat: NovoEight®).

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

- Humane Plasma-Faktor VIII-Präparate (Beriate®, Faktor VIII SDH Intersero, Haemoctin®, Octanate, Fanhdi®, Haemate®, Immunate Stim plus, Optivate®, Voncento, Wilate) 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 substitutionspflichtigen mittelschweren bis schweren Hämophilie A ist es nicht zugelassen (Präparate Octostim, Minirin).
- Tranexamsäure ist nicht zur dauerhaften Behandlung der substitutionspflichtigen mittelschweren bis schweren Hämophilie A zugelassen (Präparat Cyklokapron®).
- 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 NF).
- 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 Blutgerinnungsfaktoren VIII zugelassen. Zur dauerhaften Behandlung der substitutionspflichtigen mittelschweren bis schweren Hämophilie A ist es nicht zugelassen (Präparat NovoSeven®).

- 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.

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Simoctocog 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 pharmazeutische Unternehmer wählt den rekombinanten Blutgerinnungsfaktor Octocog alfa³ als eine der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Alternativen aus.

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Simoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer Daten eines direkten Vergleichs sowie Daten zu weiteren Untersuchungen vor.

Direkter Vergleich

Für einen direkten Vergleich von Simoctocog alfa mit Octocog alfa legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der Studien GENA-01 und GENA-09 vor.

Der erste Teil (RCT-Teil) der Studien GENA-01 und GENA-09 besteht aus einer randomisierten, kontrollierten unverblindeten Crossover-Phase mit jeweils 22 eingeschlossenen Patienten, um pharmakokinetische Parameter von Simoctocog alfa mit denen des vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Präparates der zweckmäßigen Vergleichstherapie Kogenate[®] (Wirkstoff: Octocog alfa) zu vergleichen. Im zweiten Teil der Studie wurde im Anschluss die Wirksamkeit und Sicherheit von Simoctocog alfa bewertet (Prophylaxe, Bedarfsbehandlung und Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen).

Die Patienten erhielten im RCT-Teil beider Studien zunächst eine Einmaldosis von Simoctocog alfa oder Octocog alfa und schließlich nach einer Wash-out-Phase eine zweite Einmaldosis des jeweils anderen Wirkstoffs. Nach Gabe des Gerinnungsfaktors wurden die Faktor-VIII-Spiegel zu definierten Zeitpunkten über einen Zeitraum von 48 Stunden gemessen.

Beide Pharmakokinetik-Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Simoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA aufgrund der kurzen Studiendauer (Einmalgabe) nicht geeignet. Die Leitlinie der European Medicines Agency (EMA) zur Planung und Durchführung von Zulassungsstudien für rekombinante bzw. aus Humanplasma gewonnene Gerinnungsfaktor-Präparate fordern für die langfristige Prophylaxe eine Mindestbehandlungsdauer von 6 Monaten mit der Prüfsubstanz⁴. Da Simoctocog alfa für die Prophylaxe von Blutungen und damit eine langfristige Anwendung zugelassen ist, ist eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten erforderlich, um eine blutgerinnungssteigernde Wirkung und einen möglichen Effekt auf patientenrelevante Endpunkte (z. B. Zahl der Blutungsepisoden) beurteilen zu können. Dies trifft für die vorgelegten Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik bzw. der Bioäquivalenz von Simoctocog alfa im Vergleich zu Octocog alfa (Kogenate[®]) nicht zu. Damit liegen keine relevanten direkt vergleichenden Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Simoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Weitere Untersuchungen

Des Weiteren stellt der pharmazeutische Unternehmer Daten für das zu bewertende Arzneimittel aus fünf einarmigen Studien mit insgesamt 135 eingeschlossenen Patienten dar. Alle Studien untersuchen die Wirksamkeit und Sicherheit von Simoctocog alfa bei vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A unterschiedlicher Altersgruppen und in

³ Folgende Präparate mit dem Wirkstoff Octocog alfa sind auf dem Markt: Advate, Kogenate[®], Helixate[®]NexGen und Recombinate Antihämophilie Faktor.

⁴ European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. 21.07.2011. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109692.pdf (letzter Zugriff: 2. April 2015)

unterschiedlichen Behandlungsregimen (Prophylaxe bzw. anlassbezogene Behandlung). Die Studiendauer der eingeschlossenen Studien betrug mindestens 6 Monate. Zur Ableitung eines Zusatznutzens stellt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse zu Simoctocog alfa den Ergebnissen der Präparate der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Kogenate[®], Helixate[®]NexGen, Advate sowie Recombinate Antihämophilie Faktor) deskriptiv tabellarisch gegenüber. Die Ergebnisse hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf den in Fachinformationen und in öffentlich verfügbaren Unterlagen der Zulassungsbehörde veröffentlichten Studiendaten. Eine systematische Recherche zur Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte vom pharmazeutischen Unternehmer nicht, weder hinsichtlich einer bibliographischen Literaturrecherche noch hinsichtlich einer Suche in Studienregistern. Gemäß den Anforderungen an das Dossier (Kapitel 5 § 9 Absatz 6 VerfO) sind vom pharmazeutischen Unternehmer alle verfügbaren Ergebnisse von klinischen Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu übermitteln. Die Dossievorlage für Modul 4 (Kapitel 5 Anlage II Modul 4 Abschnitt 4.2.3 Informationsbeschaffung i.V.m Abschnitt 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung - weitere Untersuchungen) sieht entsprechend eine Recherche auch für weitere Untersuchungen vor, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet werden soll. Dies gilt sowohl für die bibliographische Recherche (Abschnitt 4.2.3.2) als auch für die Suche in Studienregistern (Abschnitt 4.2.3.3). Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommene Bewertung der Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf einer unvollständigen Datenlage beruht und damit nicht der bestverfügbaren Evidenz entspricht.

Zusammenfassend sind die unter „Weitere Untersuchungen“ vorgelegten Studien insgesamt für die Bewertung des Zusatznutzens von Simoctocog alfa nicht geeignet.

Die im Rahmen der inhaltlichen Prüfung des Dossiers festgestellte Unvollständigkeit der Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie steht einer Bewertung der vom pharmazeutischen Unternehmer dargelegten Daten entgegen, stellt jedoch nicht die vom Unterausschuss Arzneimittel am 9. Dezember festgestellte formale Vollständigkeit des Dossiers in Frage (siehe 5. Kapitel §11 Abs.2 Satz 4 VerfO G-BA).

Darüber hinaus sieht der pharmazeutische Unternehmer aufgrund des Herstellungsverfahrens und der besonderen Struktur vom Simoctocog alfa Vorteile gegenüber Octocog alfa in Bezug auf die Bildung von inhibitorischen Antikörpern (Hemmkörpern). Der pharmazeutische Unternehmer legt hierzu jedoch keine vergleichenden, hinreichend valide interpretierbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor. Allein die theoretische Annahme einer geringeren Immunität durch Verwendung einer humanen Zelllinie zur Herstellung des rekombinanten Präparates ist nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens.

Fazit:

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine vergleichenden, ausreichend interpretierbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor. Der G-BA betrachtet die dargelegten Ergebnisse insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Nutzen und Schaden von Simoctocog 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. 3 190-3 585

Der G-BA legt die vom IQWiG in der Dossierbewertung (A14-41) 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 Geburten⁵. 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 2010⁶). Bei einer Bevölkerungszahl von 40 112 400 männlichen Einwohner (Statistisches Bundesamt 2010⁷) 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 Risikostrukturausgleichs⁸.

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 Simoctocog alfa (Nuwiq®) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. April 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002813/WC500179340.pdf

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Simoctocog 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. April 2015).

⁵ 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: 07.04.2015).

⁶ Paul-Ehrlich-Institut. Berichte nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG): Angaben zu Patienten mit angeborenen Hämostasestörungen der Jahre 2008 bis 2013 (10.12.2014). URL: http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/dhr-deutsches-haemophilieregister/deutsches-haemophilieregister-dhr-tabellen-abbildungen-tfg21-2008-2013.zip?__blob=publicationFile&v=7 (letzter Zugriff: 07.04.2015).

⁷ Statistisches Bundesamt. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/GeslechtStaatsangehoerigkeit.html> (letzter Zugriff: 07.04.2015).

⁸ 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 (letzter Zugriff: 07.04.2015).

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 Simoctocog 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 84,3 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“⁹ 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: 61,7 kg; 6 bis unter 12 Jahre: 32,4 kg; unter 6 Jahre: 15 kg.

Für Simoctocog alfa sowie für die Präparate der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist das Therapieschema gemäß der jeweiligen Fachinformation 20 bis 40 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht. Abweichungen gibt es für die Verbrauchsspannen für Patienten unter 6 Jahren für Advate (20 bis 40 I.E. pro kg Körpergewicht alle 3 bis 4 Tage) und für Optivate[®] (17 bis 30 I.E. pro kg Körpergewicht bis 3-mal in der Woche) sowie für Turoctocog alfa für alle Altersgruppen. Im Einzelnen sieht die Fachinformation bei Turoctocog alfa 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.

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 1 686 I.E./Injektion diese zusammengesetzt aus drei Durchstechflaschen mit jeweils 1 000 I.E., 500 I.E. und 250 I.E. Faktor VIII.

⁹ Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg); Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht; 2013; Geschlecht: männlich. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 07.04.2015).

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 Simoctocog 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 30. April 2014 eingegangen am 2. Mai 2014 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. Juni 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 26. Juni 2014 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 2. Oktober 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 30. Oktober 2014 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Simoctocog alfa ist der 15. November 2014.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. Oktober 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 Simoctocog alfa beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Februar 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. Februar 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 9. März 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 24. März 2015 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 28. April 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. Mai 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juni 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	9. Dezember 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	17. Februar 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. März 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	31. März 2015 14. April 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. April 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage

Plenum	7. Mai 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL
--------	-------------	--

Berlin, den 7. Mai 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken