



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 – Efmoroctocog alfa

Vom 16. Juni 2016

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 Efmoroctocog alfa (Elocta®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	5
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	6
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	7
2.4 Therapiekosten	7
3. Bürokratiekosten	13
4. Verfahrensablauf	13

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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Efmoroctocog alfa ist der 1. Januar 2016. 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 17. Dezember 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. April 2016 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 Efmoroctocog 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 Efmoroctocog 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 Efmoroctocog alfa (Elocta[®]) gemäß Fachinformation

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

Elocta[®] 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.

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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

² Fachinformation Elocta[®] (Efmoroctocog alfa; Stand April 2016).

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 Wirkstoffe 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 Aminosäuresequenz³.
 - Moroctocog alfa besitzt gegenüber dem natürlichen Faktor VIII-Glykoprotein eine verkürzte Seitenkette.
 - Turoctocog alfa besitzt gegenüber dem natürlichen Faktor VIII-Glykoprotein eine verkürzte Seitenkette.
 - Simoctocog alfa setzt sich aus den aktiven Domänen (Domäne A und C) des humanen Faktors VIII zusammen, die Domänen A2 und A3 sind durch eine Linker-Sequenz miteinander verknüpft.

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

- Humane Plasma-Faktor VIII-Präparate³ 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.
- Desmopressin³ 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.
- Tranexamsäure ist nicht zur dauerhaften Behandlung der substitutionspflichtigen mittelschweren bis schweren Hämophilie A zugelassen.
- 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.
- 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 VIII zugelassen. Zur dauerhaften Behandlung der substitutionspflichtigen mittelschweren bis schweren Hämophilie A ist es nicht zugelassen.

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

³ Unterschiedliche Fertigarzneimittel verfügbar.

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.

2.1.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Efmoroctocog alfa wie folgt bewertet:

Für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII-Mangel) ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer benennt im Dossier rekombinante und aus humanem Plasma hergestellte Präparate als zweckmäßige Vergleichstherapie. Zum Nachweis des Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa wird jedoch ausschließlich ein nicht adjustierter historischer Vergleich für die prophylaktische Behandlung gegenüber rekombinanten Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparaten vorgelegt. Direkte Vergleichsstudien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen nicht vor.

Für den indirekten historischen Vergleich wird ein Studienpool von insgesamt acht Studien identifiziert.

Dabei beschränkt sich der pharmazeutische Unternehmer hinsichtlich der relevanten Patientenpopulation nur auf Studien mit vorbehandelten Patienten im Alter von 12 bis 65 Jahren mit schwerer oder moderat schwerer Hämophilie A und hinsichtlich der Intervention auf Studien, die die Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A betrachten. Das Anwendungsgebiet von Efmoroctocog alfa ist jedoch weder hinsichtlich der Altersgruppe, der Vorbehandlung oder des Schweregrades der Hämophilie noch auf die Prophylaxe von Blutungen eingeschränkt, sodass bereits aufgrund der Auswahlkriterien für die relevanten Studien davon auszugehen ist, dass der identifizierte Studienpool nicht vollständig ist. So liegen beispielsweise Ergebnisse zu Kindern unter 12 Jahren sowohl für Efmoroctocog alfa als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie vor, die aufgrund dieser Auswahlkriterien nicht erfasst wurden. Ebenso können so auch keine Daten für eine anlassbezogene Behandlung identifiziert werden.

Es fehlt zudem eine systematische Recherche in Studienregistern zur Informationsbeschaffung für die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Weiterhin traten Mängel hinsichtlich der Selektion der relevanten Studien auf. Mehrere Referenzen sowohl zu Efmoroctocog alfa als auch zu rekombinanten Faktor VIII-Präparaten wurden nicht berücksichtigt, trotz Zutreffens aller zuvor vom pharmazeutischen Unternehmer festgelegten Einschlusskriterien. So wurde für Efmoroctocog alfa die Extensionsstudie

8HA01EXT ausgeschlossen und für rekombinante Faktor VIII-Präparate beispielsweise die potenziell relevante Studien SPINART⁴, die POTTER⁵ und Parra Lopez 2015⁶.

Darüber hinaus betrachtet der pharmazeutische Unternehmer nur die Endpunkte „annualisierte Blutungsepisoden“ und „Verbrauch an Faktor VIII-Präparaten“. Für die Nutzenbewertung sind grundsätzlich alle verfügbaren Ergebnisse aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse heranzuziehen.

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).

Die im Rahmen der systematischen Recherche zur Informationsbeschaffung angeführte bibliografische Recherche zu Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie die Studienelektion sind nicht geeignet, einen vollständigen Studienpool sicherzustellen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommene Bewertung der Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beruht damit auf einer unvollständigen Datenlage, welche damit nicht der bestverfügbaren Evidenz entspricht.

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).

Fazit:

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa vor. Der G-BA betrachtet die dargelegten Ergebnisse insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Zusatznutzen von Efmoroctocog 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 - 3 590

Der G-BA legt die in vorangegangenen Beschlüssen⁷ zu Hämophilie A angegebenen gerundeten Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.

⁴ Manco-Johnson et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). J Thromb Haemost 2013; 11(6): 1119-1127.

⁵ Tagliaferri et al. Benefits of prophylaxis versus on-demand treatment in adolescents and adults with severe haemophilia A: the POTTER study. Thromb Haemost 2015; 114(1): 35-45

⁶ Parra Lopez et al. Prospective surveillance study of haemophilia A patients switching from moroctocog alfa or other factor VIII products to moroctocog alfa albumin-free cell culture (AF-CC) in usual care settings. Thromb Haemost 2015; 114(4): 676-684.

⁷ Beschluss vom 07.05.2015 zu Simoctocog alfa sowie Beschluss vom 03.07.2014 zu Turoctocog alfa.

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 Elocta[®] (Wirkstoff: Efmoroctocog alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. April 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003964/WC500198642.pdf

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Efmoroctocog 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. Mai 2016).

Behandlungsdauer:

Behandlungsdauer bei Patienten mit schwerer Hämophilie (Prophylaxe):⁸

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus ⁹ je Patientengruppe ¹⁰	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Efmoroctocog alfa (Elocta [®])	alle 3 bis 5 Tage	kontinuierlich	1	73 - 122
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII				
Simoctocog alfa (Nuwiq [®])	alle 2 bis 3 Tage	kontinuierlich	1	122 - 183
Turoctocog alfa (NovoEight [®])	alle 2 Tage bzw. 3 x wöchentlich	kontinuierlich	1	156 - 183

⁸ Die Kosten der Bedarfsbehandlung für Hämophilie A Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Schweregrad ist individuell verschieden und wird nicht dargestellt. Es wird der Verbrauch für eine Prophylaxe bei Vorliegen einer schweren Hämophilie A dargestellt und der Kostenberechnung zugrunde gelegt.

⁹ Bei jüngeren Patienten können patientenindividuell kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

¹⁰ Einzelne Patientengruppen werden nur bei abweichendem Behandlungsmodus separat gelistet

Moroctocog alfa (ReFacto AF [®])	alle 2 bis 3 Tage		kontinuierlich	1	122 - 183
Octocog alfa (z.B. Kovaltry [®]) ¹¹	2 bis 3 x wöchentlich		kontinuierlich	1	104 - 156
	<u>< 12 Jahre</u>	2 bis 3 x wöchentlich oder alle 2 Tage			104 - 183
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII					
human-plasmatische Präparate (z.B. Optivate [®]) ¹²	alle 2 bis 3 Tage		kontinuierlich	1	122 - 183
	<u>< 6 Jahre</u>	bis zu 3 x wöchentlich	kontinuierlich	1	156

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 Efmoroctocog 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 das durchschnittliche Gewicht eines männlichen Erwachsenen von 84,3 kg¹³, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, 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: 61,7 kg; 6 bis unter 12 Jahre: 32,4 kg; unter 6 Jahre: 15 kg.

Das Therapieschema gemäß der jeweiligen Fachinformation ist für Efmoroctocog alfa 25 - 65 I. E. und für die Präparate der zweckmäßigen Vergleichstherapie 20 bis 40 I. E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht. Abweichungen gibt es für die Verbrauchsspannen für Patienten unter

¹¹ Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Kosten für Kovaltry[®]. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

¹² Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Kosten für Optivate[®]. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

¹³ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013 [online]. 5. 11.2014 [Zugriff: 24.05.2016]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile

12 Jahren für Kovaltry® (20 - 50 I. E. pro kg Körpergewicht 2 bis 3-mal wöchentlich oder alle 2 Tage) und Patienten unter 6 Jahren 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.

Grundsätzlich können in einigen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

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 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.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke ¹⁴ (ke ¹⁴ (I. E./Durchstechfl.))	Empfohlene Dosis pro kg/KG	Dosierung pro Injektion ¹⁵ (I. E.)	Jahresdurchschnittsverbrauch ¹⁶ (Durchstechflasche)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Efmoroctocog alfa (Elocta®)	250	25 - 65 I. E.	<u>Erwachsene</u>	146 - 366
	500		2 107,5 - 5 479,5	
	1 000		<u>12 - < 18 Jahre</u>	146 - 366
	1 500		1 542,5 - 4 010,5	
	2 000		<u>6 - < 12 Jahre</u>	73 - 244
	3 000		810 - 2 106	
			<u>< 6 Jahre</u>	73 - 122
	375 - 975			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				

¹⁴ bei allen Wirkstoffen beträgt die Menge pro Packung 1 Durchstechflasche.

¹⁵ Mittleres Körpergewicht (männlich): Mikrozensus 2013: Erwachsene: 84,3 kg; 12 bis unter 18 Jahre: 61,7 kg; 6 bis unter 12 Jahre: 32,4 kg; unter 6 Jahre: 15 kg.

¹⁶ Der Jahresdurchschnittsverbrauch an Durchstechflaschen wurde auf die wirtschaftlichste Stückelung der benötigten I. E. pro Injektion bezogen.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke ¹⁴ (ke ¹⁴ (I. E./Durchstechfl.))	Empfohlene Dosis pro kg/KG	Dosierung pro Injektion ¹⁵ (I. E.)	Jahresdurchschnittsverbrauch ¹⁶ (Durchstechflasche)
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII				
Simoctocog alfa (Nuwiq®)	250	20 - 40 I. E.	<u>Erwachsene</u>	366 - 549
	500		1 686 - 3 372	244 - 366
	1 000		<u>12 - < 18 Jahre</u>	
	2 000		1 234 - 2 468	
Turoctocog alfa (NovoEight®)	250	<u>> 12 Jahre</u>	<u>Erwachsene</u>	312 - 549
	500	20 - 50 I. E.	1 686 - 4 215	312 - 366
	1 000	<u>< 12 Jahre</u>	<u>12 - < 18 Jahre</u>	
	1 500	25 - 60 I. E.	1 234 - 3 085	
	2 000		<u>6 - < 12 Jahre</u>	156 - 183
3 000	810 - 1 944			
Moroctocog alfa (ReFacto AF®)	250	20 - 40 I. E.	<u>Erwachsene</u>	366
	500		1 686 - 3 372	244 - 366
	1 000		<u>12 - < 18 Jahre</u>	
	2 000		1 234 - 2 468	
	3 000		<u>6 - < 12 Jahre</u>	244 - 366
Octocog alfa (z.B. Kovaltry®)	250	<u>> 12 Jahre</u>	<u>Erwachsene</u>	312
	500	20 - 40 I. E.	1 686 - 3 372	208 - 312
	1 000	<u>< 12 Jahre</u>	<u>12 - < 18 Jahre</u>	
	2 000	20 - 50 I. E.	1 234 - 2 468	
	3 000		<u>6 - < 12 Jahre</u>	208 - 549
			648 - 1 620	
			<u>< 6 Jahre</u>	104 - 366
			300 - 750	
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII				

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke ¹⁴ (I. E./Durchstechfl.)	Empfohlene Dosis pro kg/ KG	Dosierung pro Injektion ¹⁵ (I. E.)	Jahresdurchschnittsverbrauch ¹⁶ (Durchstechflasche)
human-plasmatische Präparate (z.B. Optivate [®])	250	20 - 40 I.E	<u>Erwachsene</u> 1 686 - 3 372	366 - 732
	500		<u>12 - < 18 Jahre</u> 1 234 - 2 468	244 - 549
	1 000		<u>6 - < 12 Jahre</u> 648 - 1 296	244 - 366
		<u>< 6 Jahre</u> 17 - 30 I.E.	<u>< 6 Jahre</u> 255 - 450	156

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Der Vertrieb von Faktor VIII-Präparate erfolgt überwiegend direkt an den behandelnden Arzt/die behandelnde Ärztin bzw. an das Hämophiliezentrum. Diese Praxis basiert auf einer Ausnahmeregelung im AMG (§ 47 (1) 2a). Gleichzeitig können Faktor VIII-Präparate von den Preisspannen und Preisen der Apotheken gemäß § 1 Absatz 3 Nr. 3 und 6 Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) ausgenommen werden. Damit fällt für diese Präparate auch kein Herstellerrabatt nach § 130a SGB V an. Dies wurde in einem aktuellen Urteil des Bundessozialgerichtes bestätigt (B 6 KA 18/14 R). Da nach dem aktuellen Urteil gleichfalls die Wahl des kostengünstigeren von mehreren rechtlich zulässigen Bezugswegen für Arzneimittel unter die dem Wirtschaftlichkeitsgebot abzuleitende Verpflichtung der Leistungserbringer fällt, wurden die Kosten der Faktor VIII-Präparate auf Basis des Direktvertriebes (Herstellerabgabepreise zuzüglich der Mehrwertsteuer) ermittelt und nicht wie in vorangegangenen Beschlüssen auf Basis der Apothekenverkaufspreise. Der Preis des günstigsten Präparates in der entsprechenden Wirkstärke ist angegeben.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (nach Wirkstärke) ¹⁷
Zu bewertendes Arzneimittel	
Efmoroctocog alfa (Elocta [®])	401,63 € (250 I. E.)
	803,25 € (500 I. E.)
	1 606,50 € (1 000 I. E.)
	2 409,75 € (1 500 I. E.)
	3 213,00 € (2 000 I. E.)

¹⁷ Die Preise setzen sich aus dem Herstellerabgabepreis zuzüglich der Mehrwertsteuer zusammen.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (nach Wirkstärke) ¹⁷
	4 819,50 € (3 000 I. E.)
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII	
Simoctocog alfa (Nuwiq®)	260,31 € (250 I. E.)
	520,63 € (500 I. E.)
	1 041,25 € (1 000 I. E.)
	2 082,50 € (2 000 I. E.)
Turoctocog alfa (NovoEight®)	246,93 € (250 I. E.)
	493,85 € (500 I. E.)
	987,70 € (1 000 I. E.)
	1 481,55 € (1 500 I. E.)
	1 975,40 € (2 000 I. E.)
	2 963,10 € (3 000 I. E.)
Moroctocog (Refacto AF®)	288,58 € (250 I. E.)
	577,15 € (500 I. E.)
	1 154,30 € (1 000 I. E.)
	2 308,60 € (2 000 I. E.)
	3 462,90 € (3 000 I. E.)
Octocog alfa (z.B. Kovaltry®)	326,54 € (250 I. E.)
	653,07 € (500 I. E.)
	1 306,14 € (1 000 I. E.)
	2 612,29 € (2 000 I. E.)
	3 918,43 € (3 000 I. E.)
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII	
human- plasmatische Präparate (z.B. Optivate®)	223,13 € (250 I. E.)
	446,25 € (500 I. E.)
	892,50 € (1 000 I. E.)

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 Efmoroctocog 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

Am 17. Dezember 2015 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO G-BA, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Efmoroctocog alfa beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 18. Dezember 2015 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 Efmoroctocog alfa beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. März 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. April 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. April 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Mai 2016 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 7. Juni 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Dezember 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	3. Mai 2016	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Mai 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. Mai 2016 31. Mai 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juni 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Juni 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Juni 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken