

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 – Lonococog alfa

Vom 20. Juli 2017

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 Lonococog alfa (Afstyla®) 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.....	6
2.4 Therapiekosten	6
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 folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Lonococog alfa ist der 1. Februar 2017. 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 31. Januar 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2017 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 Lonococog 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 Lonoctocog 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 Lonoctocog alfa (Afstyla®) gemäß Fachinformation

Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). Afstyla® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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 dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
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 Wirkstoffe zugelassen:

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

- 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 Aminosäuresequenz².
 - 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.
 - Efmoroctocog alfa besitzt gegenüber dem natürlichen Faktor VIII-Glykoprotein eine verkürzte Seitenkette, kovalent gebunden an die Fc-Domäne des humanen Immunglobulins G1.

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

- Humane Plasma Faktor VIII-Präparate 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.
 - Desmopressin² 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 u.a. bei 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.

² Unterschiedliche Fertigarzneimittel verfügbar.

Im Anwendungsgebiet „Hämophilie A“ liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

- Turoctocog alfa: Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 3. Juli 2014
- Simoctocog alfa: Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 7. Mai 2015
- Efmoroctocog alfa: Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 16. Juni 2016

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.

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Lonoctocog alfa wie folgt bewertet:

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

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Lonoctocog alfa keine direkten Vergleichsstudien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein indirekter Vergleich wurde nicht angestrebt.

Bei den im Dossier dargestellten Zulassungsstudien CSL627_1001 (n = 173; Alter ≥ 12 bis ≤ 65 Jahre) sowie CSL627_3002 (n = 83; Alter < 12 Jahre) handelt es sich um zwei offene, multizentrische, einarmige Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lonoctocog alfa bei vorbehandelten männlichen Patienten mit schwerer Hämophilie A unterschiedlicher Altersgruppen. Beide Studien starteten mit einer initialen Phase zur Pharmakokinetik nach Einmalgabe der Studienmedikation. Studie CSL627_1001 schloss in der Pharmakokinetik-Phase einen Vergleich gegenüber Octocog alfa ein (Cross-over-Design nach 4-tägiger Auswaschphase). Im Gegensatz dazu war in Studie CSL627_3002 die Untersuchung der Pharmakokinetik vor Beginn der Behandlungsperiode optional und ausschließlich nach Einmalgabe von Lonoctocog alfa durchgeführt worden. In beiden Studien folgte auf die Pharmakokinetik eine Behandlungs- und Extentionsphase mit einer

Behandlungsdauer von insgesamt bis zu 24 Monaten. Untersucht wurden jeweils die Prophylaxe und anlassbezogene Bedarfsbehandlung.

Die beiden einarmigen Studien liegen der Zulassung zu Grunde, stellen jedoch keinen Vergleich gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie dar und können vom G-BA nicht berücksichtigt werden.

Der Unternehmer beabsichtigte keinen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Fazit:

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt die in vorangegangenen Beschlüssen³ zu Hämophilie A angegebenen gerundeten Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.

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 Afstyla® (Wirkstoff: Lonoctocog alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Juni 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004075/WC500224591.pdf

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Afstyla® bei zuvor unbehandelten Patienten ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juli 2017).

³ Beschluss vom 16.06.2016 zu Efmoroctocog alfa, Beschluss vom 07.05.2015 zu Simoctocog alfa sowie Beschluss vom 03.07.2014 zu Turoctocog alfa.

Behandlungsdauer

Behandlungsdauer bei Patienten mit schwerer Hämophilie (Prophylaxe)⁴:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus ⁵ je Patientengruppe ⁶		Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lonococog alfa (Afstyla [®])	2 bis 3 x wöchentlich		kontinuierlich	1	104 - 156
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII					
Efmoroctocog alfa (Elocta [®])	alle 3 bis 5 Tage		kontinuierlich	1	73 - 122
Simococog 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
Moroctocog alfa (ReFacto AF [®])	alle 2 bis 3 Tage		kontinuierlich	1	122 - 183
Octocog alfa (z.B. Kovaltry [®]) ⁷	2 bis 3 x wöchentlich		kontinuierlich	1	104 - 156
	<u>< 12 Jahre</u>	2 bis 3 x wöchentlich oder alle 2 Tage			104 - 183

⁴ 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.

⁵ Bei jüngeren Patienten können patientenindividuell kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

⁶ Einzelne Patientengruppen werden nur bei abweichendem Behandlungsmodus separat gelistet

⁷ Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Kosten für Kovaltry[®]. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII					
human-plasmatische Präparate (z.B. Optivate®) ⁸	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 von Lonoctocog alfa sowie der Wirkstoffe (Faktor VIII-Präparate) der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt, der zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A benötigt wird. Der Verbrauch wird gemäß der jeweiligen Fachinformation 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 kg⁹, 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.

Für Lonoctocog alfa gilt gemäß Fachinformation für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren ein Dosierungsschema von 20 bis 50 I. E. und für Kinder unter 12 Jahren 30 bis 50 I. E. Faktor-VIII pro kg Körpergewicht (jeweils 2 bis 3-mal wöchentlich). Für die zweckmäßige Vergleichstherapie ist das Therapieschema gemäß Fachinformation für Efmoroctocog alfa 25 bis 65 I. E. und für die weiteren Präparate 20 bis 40 I. E. Faktor-VIII pro kg Körpergewicht. Abweichungen gibt es für die Verbrauchsspannen für Patienten unter 12 Jahren für Kovaltry® (20 bis 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

⁸ Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Kosten für Optivate®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

⁹ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013 [online]. 5. 11.2014 [Zugriff: 14.06.2017]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile

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 1 686 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 ¹⁰ (I. E./ Durchstechflasche)	Empfohlene Dosis pro kg/ KG	Dosierung pro Injektion ¹¹ (I. E.)	Jahresdurchschnittsverbrauch ¹² (Durchstechflasche)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lonoctocog alfa (Afstyla®)	250	<u>≥ 12 Jahre</u>	<u>Erwachsene</u>	208 - 468
	500	20 - 50 I. E.	1 686 - 4 215	
	1 000	<u>< 12 Jahre</u>	<u>12 - < 18 Jahre</u>	208 - 312
	1 500	30 - 50 I. E.	1 234 - 3 085	
	2 000		<u>6 - < 12 Jahre</u>	104 - 312
	3 000		972 - 1 620 <u>< 6 Jahre</u> 450 - 750	104 - 312
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII				
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> 375 - 975	73 - 122

¹⁰ bei allen Wirkstoffen beträgt die Menge pro Packung 1 Durchstechflasche.

¹¹ 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.

¹² Der Jahresdurchschnittsverbrauch an Durchstechflaschen wurde auf die wirtschaftlichste Stückelung der benötigten I. E. pro Injektion bezogen.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke ¹⁰ (I. E./ Durchstechflasche)	Empfohlene Dosis pro kg/ KG	Dosierung pro Injektion ¹¹ (I. E.)	Jahresdurchschnittsverbrauch ¹² (Durchstechflasche)
Simoctocog alfa (Nuwiq®)	250 500 1 000 2 000	20 - 40 I. E.	<u>Erwachsene</u> 1 686 - 3 372 <u>12 - < 18 Jahre</u> 1 234 - 2 468 <u>6 - < 12 Jahre</u> 648 - 1 296 <u>< 6 Jahre</u> 300 - 600	366 - 549 244 - 366 244 - 366 122 - 366
Turoctocog alfa (NovoEight®)	250 500 1 000 1 500 2 000 3 000	<u>≥ 12 Jahre</u> 20 - 50 I. E. <u>< 12 Jahre</u> 25 - 60 I. E.	<u>Erwachsene</u> 1 686 - 4 215 <u>12 - < 18 Jahre</u> 1 234 - 3 085 <u>6 - < 12 Jahre</u> 810 - 1 944 <u>< 6 Jahre</u> 375 - 900	312 - 468 312 156 156
Moroctocog alfa (ReFacto AF®)	250 500 1 000 2 000 3 000	20 - 40 I. E.	<u>Erwachsene</u> 1 686 - 3 372 <u>12 - < 18 Jahre</u> 1 234 - 2 468 <u>6 - < 12 Jahre</u> 648 - 1 296 <u>< 6 Jahre</u> 300 - 600	366 244 - 366 244 - 366 122 - 366
Octocog alfa (z.B. Kovaltry®)	250 500 1 000 2 000 3 000	<u>≥ 12 Jahre</u> 20 - 40 I. E. <u>< 12 Jahre</u> 20 - 50 I. E.	<u>Erwachsene</u> 1 686 - 3 372 <u>12 - < 18 Jahre</u> 1 234 - 2 468 <u>6 - < 12 Jahre</u> 648 - 1 620 <u>< 6 Jahre</u> 300 - 750	312 208 - 312 208 - 549 104 - 366
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII				
human-plasmatische Präparate (z.B. Optivate®)	250 500 1 000	<u>≥ 6 Jahre</u> 20 - 40 I.E	<u>Erwachsene</u> 1 686 - 3 372 <u>12 - < 18 Jahre</u> 1 234 - 2 468	366 - 732 244 - 549

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke ¹⁰ (I. E./ Durchstechflasche)	Empfohlene Dosis pro kg/ KG	Dosierung pro Injektion ¹¹ (I. E.)	Jahresdurchschnittsverbrauch ¹² (Durchstechflasche)
			<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. Der Preis des günstigsten Präparates in der entsprechenden Wirkstärke ist angegeben.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (nach Wirkstärke) ¹³
Zu bewertendes Arzneimittel	
Lonoctocog alfa (Afstyla®)	324,28 € (250 I. E.)
	648,55 € (500 I. E.)
	1 297,10 € (1 000 I. E.)
	1 945,65 € (1 500 I. E.)
	2 594,20 € (2 000 I. E.)
	3 891,30 € (3 000 I. E.)

¹³ Die Preise setzen sich aus dem Herstellerabgabepreis zuzüglich der Mehrwertsteuer zusammen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII	
Efmoroctocog alfa (Elocta®)	280,25 € (250 I. E.)
	560,49 € (500 I. E.)
	1 120,98 € (1 000 I. E.)
	1 681,47 € (1 500 I. E.)
	2 241,96 € (2 000 I. E.)
	3 362,94 € (3 000 I. E.)
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.)

Stand Lauer-Taxe: 01.07.2017

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. 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 21. Oktober 2016 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Dezember 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 21. Dezember 2016 statt.

Am 31. Januar 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Lonoctocog alfa beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Februar 2017 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 Lonoctocog alfa beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 25. April 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Mai 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Juni 2017 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 11. Juli 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Juli 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. Mai 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juni 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Juni 2017 26. Juni 2017 3. Juli 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juli 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Juli 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Juli 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken