

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 – Emicizumab

Vom 20. September 2018

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 Emicizumab (Hemlibra®) 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	11
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
2.4 Therapiekosten	11
3. Bürokratiekosten	16
4. Verfahrensablauf	16

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 Emicizumab ist der 1. April 2018. 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 27. März 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Juli 2018 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 Emicizumab 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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Emicizumab 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 Emicizumab (Hemlibra®) gemäß Fachinformation

Hemlibra® wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern. Hemlibra® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Emicizumab als Routineprophylaxe zur Vermeidung von Blutungen oder zur Reduktion der Häufigkeit von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) und Faktor VIII-Hemmkörpern ist:

- eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Faktoren wie z.B. dem Hemmkörper-Titer, Blutungsereignissen, Blutungsrisiko und Verträglichkeit unter Verwendung eines Präparats mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion)

Die Zulassungen der jeweiligen Arzneimittel sind zu beachten.

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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Zur Prophylaxe von Blutungen stehen zum einen diverse zugelassene plasmatische oder rekombinante Faktor VIII-Präparate zu Verfügung, zum anderen ist eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion (FEIBA®) - sowohl zur Routineprophylaxe, als auch zur Bedarfsbehandlung - zugelassen. NovoSeven hingegen ist nicht für die Routineprophylaxe, sondern nur für die "Prophylaxe von Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen" zugelassen; aus diesem Grund kommt als grundsätzlich zugelassenes Bypassing-Präparat als zweckmäßige Vergleichstherapie nur FEIBA® in Betracht.

zu 2. Im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung kommen nicht-medikamentöse Behandlungen zur Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-A-Patienten mit Hemmkörpern als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage.

zu 3. Zur Behandlung der Hämophilie A mit Hemmkörpern liegen keine Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor. Es wurde demnach für kein Arzneimittel in dieser Indikation ein patientenrelevanter Zusatznutzen durch den G-BA festgestellt.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Daraus ergibt sich ein im Evidenzniveau insgesamt eingeschränkter Evidenzkörper für Hämophilie-A-Patienten mit Faktor-VIII-Hemmkörpern. Es wird grundsätzlich vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor-VIII-substitutionspflichtige Hämophiliepatienten handelt.

Im Versorgungsalltag sind patientenindividuelle Faktoren wie z.B. der Hemmkörper-Titer, Blutungsereignisse, Blutungsrisiko, Verträglichkeit oder ein Ansprechen auf vorangegangene Behandlungen inklusive einer Immuntoleranzinduktion mit Faktor-VIII-Präparaten entscheidend für die individuelle Therapieabwägung des Arztes.

In der Regel werden Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörpern zunächst eine Immuntoleranzinduktion mit Faktor VIII-Präparaten durchlaufen. Eine ausschließlich höhere Dosierung von Faktor VIII-Präparaten bei bestehenden Hemmkörpern stellt in der Regel keine geeignete Therapieoption dar, da die Hemmkörper den verabreichten Faktor VIII eliminieren und somit die gewünschte blutgerinnende Wirkung neutralisieren. Nach einer erfolgreich durchgeführten Immuntoleranzinduktion werden hingegen keine bzw. deutlich weniger inhibitorische Antikörper gegen Faktor VIII im Blut gebildet, so dass wieder eine Prophylaxe mit Faktor VIII-Präparaten aufgenommen werden kann. Erst nach Versagen dieser Therapie und/oder bei Vorliegen eines hohen Hemmkörpertiters kommen die Patienten für eine Therapie mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (aktivierter Prothrombinkomplex) in Frage.

Auch wenn im relevanten Anwendungsgebiet eine Dauerprophylaxe mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität grundsätzlich angezeigt ist, kann im Rahmen der Routineprophylaxe von einer Dauerprophylaxe mit FEIBA® in Abhängigkeit von patientenindividuellen Kriterien wie z.B. dem Hemmkörper-Titer, Blutungsereignissen, Blutungsrisiko und Verträglichkeit auf eine Bedarfsbehandlung mit FEIBA® umgestellt bzw. beides im Wechsel gegeben werden.

Die Wirksamkeit einer Therapie mit Bypassing-Präparaten ist nicht für alle Patienten im Indikationsgebiet gleichermaßen gegeben. Demnach gibt es Patienten, für die eine regelhafte Dauerprophylaxe nicht in Frage kommt. Unabhängig von einer Entscheidung über die patientenindividuell geeignete Prophylaxe muss für alle Patienten regelhaft eine Bedarfsbehandlung von Blutungsereignissen („Rescue-Therapie“) möglich sein.

Zusammenfassend wird vor dem Hintergrund der zur Verfügung stehenden, zugelassenen Therapieoptionen zur Behandlung der Hämophilie A mit Hemmkörpern für alle Altersklassen eine patientenindividuelle Therapie unter Verwendung eines Präparats mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion) in Abhängigkeit von Faktoren wie z.B. dem Hemmkörper-Titer, Blutungsereignissen, Blutungsrisiko und Verträglichkeit als zweckmäßig angesehen.

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 Emicizumab wie folgt bewertet:

Anmerkung zur Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Eine Abweichung gegenüber der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie im Nachgang zur mündlichen Anhörung, gestützt auch durch die Ausführungen der Fachgesellschaften zur Therapiesituation der Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörpern, wird als gerechtfertigt angesehen. In der Regel durchlaufen Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörpern zunächst eine Immuntoleranzinduktion mit Faktor VIII-Präparaten, so dass eine ausschließlich höhere Dosierung von Faktor VIII-Präparaten bei bestehenden Hemmkörpern in der Regel keine geeignete Therapieoption darstellt.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie kommen daher allein Präparate mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion) in einem patientenindividuellen Therapieregime – in Abhängigkeit von Faktoren wie z.B. dem Hemmkörper-Titer, Blutungsereignissen, Blutungsrisiko und Verträglichkeit – in Frage.

- a) Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern, für die eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten eine patientenindividuelle Therapie darstellt

Für Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern, für die eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten eine patientenindividuelle Therapie darstellt, liegt für Emicizumab als Routineprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer alleinigen Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

Begründung:

Die Nutzenbewertung basiert u.a. auf der direkt vergleichenden Zulassungsstudie HAVEN 1. Dabei handelt es sich um eine offene, aktiv kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, die in ihrem randomisierten Teil Emicizumab als Routineprophylaxe gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten bei Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 12 Jahre) mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern über einen Zeitraum von 6 Monaten vergleicht. Eingeschlossen wurden vorbehandelte Patienten (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre) mit angeborener Hämophilie A und Hemmkörpern und hochtitrigen Faktor-VIII-Hemmkörpern (≥ 5 Bethesda-Einheiten (BE)) in der Krankheitsgeschichte. Die Patienten im randomisierten Teil der Studie (insg. $n=53$) waren zuvor mit einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten behandelt worden und wurden im Verhältnis 2:1 auf eine Dauerprophylaxe mit Emicizumab (Arm A, $n=35$) oder eine Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (Arm B, $n=18$) randomisiert. Die Studie enthält neben diesen randomisierten Armen zusätzlich zwei weitere, nicht randomisierte Arme, in denen die Patienten prophylaktisch mit Emicizumab behandelt wurden. Diese sind aufgrund der fehlenden Randomisierung für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht relevant.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Patientenpopulation a)

Mortalität

In der Kategorie Mortalität sind in der Studie HAVEN 1 zu Woche 25 keine Ereignisse aufgetreten.

Morbidität

Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von annualisierten Blutungsraten sowie des Gesundheitszustands (EQ-5D-VAS) abgebildet.

Annualisierte Blutungsraten

Blutungen sind in Abhängigkeit von Ausmaß und Häufigkeit patientenrelevant. Der Morbiditätsendpunkt „jährliche Blutungsrate“ (*annual bleeding rate*, ABR) wurde in der Studie HAVEN 1 als primärer Endpunkt erhoben. Es liegen Ergebnisse zur Gesamt-ABR („alle Blutungen“) sowie zu den annualisierten Raten behandelter Blutungen, Gelenkblutungen sowie Zielgelenkblutungen vor. Als Zielgelenke wurden große Gelenke (z.B. Hüft-, Ellenbogen-, Hand-, Schulter-, Knie-, Knöchelgelenke) definiert, in denen jeweils (im selben Gelenk) mindestens drei Blutungen über einen Zeitraum von 24 Wochen vor Studienbeginn aufgetreten waren. Für die Nutzenbewertung wird der Vergleich der Blutungsraten zwischen Emicizumab-Prophylaxe und Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten berücksichtigt. Für alle erhobenen Blutungsraten zeigt sich jeweils ein statistisch signifikantes ABR-Verhältnis zugunsten einer Prophylaxe mit Emicizumab. Unter Emicizumab-Prophylaxe werden sowohl für behandelte Blutungen, als auch für Gelenkblutungen die annualisierten Blutungsraten gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten statistisch signifikant gesenkt [ABR-Verhältnis (behandelte Blutungen) 0,13 [95% KI 0,06; 0,28]; p -Wert $< 0,001$; ABR-Verhältnis (Gelenkblutungen) 0,11 [0,03; 0,52]; $p = 0,005$].

Die Blutungsrate kann im Vergleichsarm aufgrund der kurzen Halbwertszeit im Rahmen einer Bedarfsbehandlung als Ausdruck der Erkrankungsschwere angesehen werden.

Gegenüber der alleinigen Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten zeigt sich ein positiver Effekt zugunsten der Emicizumab-Dauerprophylaxe.

Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS

Der Gesundheitszustand der Patienten wurde in der HAVEN 1-Studie unter Verwendung der EQ-5D VAS erfasst. Die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS von Studienbeginn zu Behandlungswoche 25 ist patientenrelevant und wird für die Bewertung herangezogen. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Emicizumab-Prophylaxe im Vergleich zur Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (MD 9,72 [1,82; 17,62]; p-Wert = 0,017). Der Effekt lässt sich nicht als klinisch relevant einstufen, da das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (*Hedges' g*: 0,74 [95 %-KI 0,11; 1,37]).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Haem-A-QoL, Haemo-QoL SF

Die krankheitsspezifische Lebensqualität wurde im Rahmen der Studie HAVEN 1 für Patienten ab 18 Jahren (n = 47) mithilfe des *Haem-A-QoL*-Fragebogens sowie für Patienten unter 18 Jahren (n = 6) mit dem *Haemo-QoL SF* erhoben.

Der *Haem-A-QoL* stellt einen krankheitsspezifischen Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Hämophilie-Patienten dar und besteht aus 46 Items in 10 Domänen, aus deren Mittelwert ein Gesamtscore gebildet wird. Die Domänen wie auch der Gesamtscore bilden einen Wertebereich von 0 bis 100 ab. Niedrigere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Für den *Haem-A-QoL*-Gesamtscore lässt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Emicizumab-Prophylaxe gegenüber der Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten ableiten (MD -14,01 [-22,45; -5,56]; p-Wert = 0,002). Des Weiteren zeigt sich für die fünf *Haem-A-QoL*-Domänen „körperliche Gesundheit“, „Gefühle“, „Einstellung zu sich selbst“, „Behandlung“ sowie „Gedanken über die Zukunft“ jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Emicizumab-Prophylaxe im Vergleich zur Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Die Effekte lassen sich als klinisch relevant einstufen, da das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenzen sowohl für den *Haem-A-QoL*-Gesamtscore (*Hedges' g*: -1,06 [95 %-KI -1,76; -0,36]), als auch für vier der fünf oben genannten statistisch signifikanten Domänen des *Haem-A-QoL* (mit Ausnahme der Domäne „Gedanken über die Zukunft“) vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt. Allein auf Basis dieser Auswertung (*Hedges' g*) kann der klinisch relevante Vorteil jedoch nicht ausreichend sicher in seinem Ausmaß quantifiziert werden.

Für die Domänen „Umgang mit der Hämophilie“ sowie „Beziehungen und Partnerschaft“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede zwischen Intervention und Kontrolle. Für die drei verbleibenden der insgesamt 10 Domänen des *Haem-A-QoL* lagen für weniger als 70% der Patienten Werte vor, so dass mangels Informationen zu fehlenden Werten für diese Domänen keine verwertbaren Daten abgebildet werden konnten.

Der für die Einschätzung der Lebensqualität bei Patienten unter 18 Jahren eingesetzte, altersspezifische Fragebogen *Haemo-QoL SF* lieferte keine verwertbaren Daten, da innerhalb der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme der Anteil der Patienten in dieser Altersgruppe zu gering war (4 Patienten im Interventionsarm, 2 Patienten im Vergleichsarm).

Insgesamt liegt für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Effekt zugunsten von Emicizumab vor; dieser kann in seinem Ausmaß nicht quantifiziert werden.

Nebenwirkungen

SUE, Abbruch wegen UE

Für die patientenrelevanten Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE ergeben sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Emicizumab-Prophylaxe und der Vergleichsbehandlung mit Bypassing-Präparaten im Bedarfsregime.

Thromboembolische Ereignisse, thrombotische Mikroangiopathie, Reaktion an der Injektionsstelle

Für die patientenrelevanten Endpunkte „Thromboembolische Ereignisse“ sowie thrombotische „Mikroangiopathie“ zeigen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile der Prophylaxe mit Emicizumab im Vergleich zu Bypassing-Präparaten im Bedarfsregime. Unter der wöchentlichen subkutanen Therapie mit Emicizumab traten Ereignisse des Preferred Term (PT) „Reaktionen an der Injektionsstelle“ statistisch signifikant häufiger auf als unter einer Behandlung mit Bypassing-Präparaten, die patientenindividuell unterschiedlich nach Bedarf i.v. verabreicht wurden. Die „Reaktionen an der Injektionsstelle“ sind nicht als schwerwiegende UEs einzustufen.

Gesamtbewertung für Patientenpopulation a)

Für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Emicizumab zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern liegen für Patienten, für die eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten eine patientenindividuelle Therapie darstellt, die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden RCT HAVEN 1 vor. Aus dieser Studie liegen Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für den Endpunkt annualisierte Blutungsraten insbesondere für behandelte Blutungen und Gelenkblutungen statistisch signifikante, positive Effekte zugunsten einer Emicizumab-Prophylaxe gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Es werden Vorteile in der ABR gesehen, die insbesondere aufgrund der Unsicherheiten in Bezug auf die Angemessenheit der eingesetzten Therapieregime (Prophylaxe vs. Bedarfbehandlung) als nicht quantifizierbar bewertet werden. Darüber hinaus lässt sich für den statistisch signifikanten Vorteil für Emicizumab im patientenrelevanten Endpunkt Gesundheitszustand keine klinische Relevanz ableiten.

In der Kategorie der Lebensqualität zeigen sich für den *Haem-A-QoL*-Gesamtscore sowie für einzelne Domänen des *Haem-A-QoL* statistisch signifikante, klinisch relevante Vorteile unter

Emicizumab-Prophylaxe gegenüber den Bypassing-Präparaten im Bedarfsregime. Die Vorteile sind in ihrem Ausmaß nicht quantifizierbar.

In der Kategorie der Nebenwirkungen zeigen sich für Emicizumab gegenüber einer alleinigen Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten für die Gesamtraten an SUE bzw. Abbrüchen aufgrund von UE weder Vor- noch Nachteile. Für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Emicizumab gegenüber der Kontrollintervention mit Bypassing-Präparaten, der jedoch als nicht schwerwiegend eingeschätzt wird. Die geringe Patientenzahl innerhalb der Studie HAVEN 1 erlaubt es allerdings derzeit nicht, eine abschließende Beurteilung des Nebenwirkungsprofils von Emicizumab vorzunehmen. Des Weiteren fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit und Immunogenität von Emicizumab.

In der Gesamtschau ergeben sich in der hier abgebildeten Population für Patienten, für die eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten die patientenindividuelle Therapie abbildet, in den Endpunktkategorien Morbidität sowie Lebensqualität für Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen der Studie ausschließlich positive, in ihrem Ausmaß nicht quantifizierbare Effekte, die durch die Ergebnisse der Kategorie Nebenwirkungen nicht in Frage gestellt werden.

Im Ergebnis stuft der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV für Patienten, für die eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten eine patientenindividuelle Therapie darstellt, das Ausmaß des Zusatznutzens für Emicizumab zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern im Vergleich zur Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten als nicht quantifizierbar ein. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien ‚gering‘, ‚beträchtlich‘ oder ‚erheblich‘ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für Patientenpopulation a)

Mit der HAVEN 1-Studie liegt für die Bewertung des Zusatznutzens eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie vor.

Im Rahmen des deutschen Versorgungskontextes ist davon auszugehen, dass die alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten die patientenindividuelle Therapie mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion) in Abhängigkeit von Faktoren wie z.B. dem Hemmkörpertiter und Blutungsereignissen und Blutungsrisiko nur eingeschränkt abbildet. Die Entscheidung gegen eine Routineprophylaxe und für eine Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten soll anhand patientenindividueller Kriterien wie dem Hemmkörper-Titer, Blutungsereignissen dem Blutungsrisiko oder Verträglichkeit erfolgen. Aus den vom pU vorgelegten Daten zur Studie HAVEN 1 geht hervor, dass nur ein geringer Teil der Patienten sich für eine Bedarfsbehandlung mit einem Bypassing-Präparat aus Gründen der Wirksamkeit oder Verträglichkeit entschieden hat. Der überwiegende Teil der Patienten im Kontrollarm hat sich gegen eine Prophylaxe mit einem Bypassing-Präparat aus anderen Gründen entschieden. Es ist also fraglich, inwieweit im Kontrollarm die patientenindividuelle Therapie regelhaft zum Einsatz gekommen ist. Daher bestehen deutliche Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die für die Nutzenbewertung relevante und abgebildete Teilpopulation der Studie HAVEN 1 umfasste laut Baselinekriterien sowohl Patienten, die bereits eine Immuntoleranzinduktion

durchlaufen hatten, als auch Patienten, die noch keine ITT erhalten haben. Es bleibt demnach unklar, inwiefern die eingeschlossenen Patienten tatsächlich die Patienten repräsentieren, für die eine patientenindividuelle Therapie unter Verwendung eines Präparats mit Bypassing-Aktivität in Abhängigkeit von Faktoren wie z.B. dem Hemmkörpertiter, Blutungsereignissen und Wirksamkeit zweckmäßig ist, da zumindest für einen Teil der Patienten eine ITT (parallel oder im Vorfeld einer Behandlung mit Bypassing-Präparaten) eine Option darstellen könnte. Auch wurden in die Studie HAVEN 1 nur Patienten mit einem hohen Hemmkörpertiter ≥ 5 BE eingeschlossen.

Die beschriebenen Unsicherheiten rechtfertigen in der Gesamtschau eine Einstufung der Aussagesicherheit auf einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

b) Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern, für die eine andere Therapie als eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten die patientenindividuelle Therapie darstellt

Für Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern, für die eine andere Therapie als eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten die patientenindividuelle Therapie darstellt, ist der Zusatznutzen für Emicizumab als Routineprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern, für die eine andere Therapie als eine alleinige Bedarfsbehandlung die patientenindividuelle Therapie darstellt, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer sowohl ein adjustierter, indirekter Vergleich von Emicizumab gegenüber FEIBA[®], als auch zwei (intraindividuelle) Vorher-Nachher-Vergleiche. Des Weiteren wurde auch ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich auf Basis einzelner Studienarme aus verschiedenen Studien vorgelegt. Neben den grundsätzlich vorhandenen starken methodischen Limitationen eines nicht-adjustierten Vergleichs auf Basis einzelner Studienarme konnte dieser auch aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit der relevanten Studienpopulationen nicht berücksichtigt werden.

Der für den Vergleich der Routineprophylaxe mit Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten (hier: FEIBA[®]) vorgelegte adjustierte, indirekte Vergleich erfolgte über einen Brückenkomparator, bestehend aus einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Diesem indirekten Vergleich liegen für Emicizumab die Studie HAVEN 1 (vgl. Patientenpopulation a) sowie für die Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten die Studien PROOF und ProFEIBA zu Grunde.

Aufgrund methodischer Limitationen wird auch der indirekte adjustierte Vergleich für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Insbesondere war die Ähnlichkeit der drei in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien - u.a. bezüglich Patientencharakteristika zu Baseline, Basisblutungsrisiko, unklare Operationalisierung der erhobenen Endpunkte zur annualisierten Blutungsraten (behandelte vs. alle Blutungen) - nicht ausreichend gegeben.

Bei den zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung vorgelegten Vorher-Nachher-Vergleichen handelt es sich um Gegenüberstellungen der Routineprophylaxe mit Emicizumab und der Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten. Dabei wurde je ein

Vorher-Nachher-Vergleich für Patienten ≥ 12 Jahre sowie für Patienten < 12 Jahre durchgeführt. Diese intraindividuellen Vergleiche basieren auf Daten von Patienten, die sowohl an der Beobachtungsstudie BH29768 („Vorher“) als auch an einer der Zulassungsstudien („Nachher“) HAVEN 1 (Arm C, Patienten ≥ 12 Jahre) bzw. HAVEN 2 (Patienten < 12 Jahre) teilgenommen hatten.

Aufgrund starker methodischer Limitationen können diese intraindividuellen Vergleiche für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. In der Gesamtschau lassen sich die in der nicht-interventionellen Beobachtungsstudie BH29768 (NIS) beobachteten Blutungsraten nicht sinnvoll interpretieren, da die Studie insbesondere hinsichtlich der Applikationsregime der FEIBA[®]-Prophylaxe unkontrolliert erfolgte. Die Vergleichbarkeit der Blutungsraten unter unterschiedlichen Studienbedingungen (unkontrollierte Behandlung in NIS vs. kontrollierte Studienbedingungen in HAVEN 1 bzw. HAVEN 2) kann daher nicht mit hinreichender Sicherheit als gegeben eingeschätzt werden.

Weitere mögliche Unsicherheiten bestehen aufgrund der nicht erklärten Dropouts von Patienten vor dem Übergang von der Studie BH29768 in eine der HAVEN-Studien. Ohne ausreichende Darlegung der Gründe, die dazu führten, dass diese Patienten nicht in den HAVEN-Studien weiterbehandelt wurden, lässt sich die Datenlage nicht bewerten. Des Weiteren fehlen für die Patienten, die letztendlich von der NIS in die HAVEN-Studien übergangen, Angaben zur Länge der Beobachtungsdauer in der NIS-Studie. Auch die ergänzend mit der Stellungnahme vorgelegten Auswertungen zu „formal therapietreuen“ Patienten erhöhen nicht die Interpretierbarkeit der vorgelegten Vergleiche. Zudem wurden in der Stellungnahme Auswertungen nur selektiv für wenige Endpunkte vorgelegt.

Aufgrund der beschriebenen methodischer Limitationen können weder die intraindividuellen Vergleiche noch der adjustierte, indirekte Vergleich für die Fragestellung der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Diese Angaben basieren auf Zahlen des deutschen Hämophileregisters (DHR) und sind mit Unsicherheiten behaftet. Es kann nicht von einer vollständigen Erfassung aller Patienten mit Hämophilie A im DHR ausgegangen werden. Auch ist u.a. unklar, welcher Anteil der Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörpern für eine Routineprophylaxe in Frage kommt.

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 Hemlibra[®] (Wirkstoff: Emicizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. September 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004406/WC500244743.pdf

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

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal, Patienten/ Betreuungspersonen (Patientenpass und Trainingsmaterial) sowie für Laborpersonal zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält spezifische Informationen zum Umgang mit thrombotischer Mikroangiopathie und Thromboembolie, zur Anwendung von Bypassing-Präparaten und zum Einfluss von Emicizumab auf Gerinnungstests.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2018).

Behandlungsdauer:

Bei Patienten mit schwerer Hämophilie und Hemmkörpern:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer / Behandlung (Tage)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Emicizumab ² (Hemlibra®)	kontinuierlich, 1 x wöchentlich	52	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion			
Präparat mit Bypassing-Aktivität (FEIBA®)	patientenindividuell unterschiedlich		

Verbrauch:

Der Verbrauch der mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherten Humanplasmafraktion richtet sich bei Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörpern 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 Emicizumab sowie der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie (aktivierter Prothrombinkomplex/ Bypassing-Präparat FEIBA) dargestellt, der zur Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit

² Im Falle akuter Blutungen während der Routineprophylaxe mit Emicizumab kommt ggf. eine Bedarfsbehandlung mit Präparaten mit Bypassing-Aktivität zum Einsatz.

Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern benötigt wird. Der Verbrauch wird gemäß der jeweiligen Fachinformation pro Injektion für die relevanten Altersgruppen (<6 Jahre, 6 bis <12 Jahre, 12 bis <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 85,0 kg³, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“, angenommen. Aufgrund unterschiedlicher Körpergewichte und resultierender Verwürfe kommt es innerhalb der betrachteten Altersklassen bei Kindern und Jugendlichen zu großen Spannen hinsichtlich der Therapiekosten. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten werden daher für die jeweilige männliche Altersgruppe unter 18 Jahren durchschnittliche Körpergewichte von 7,8 kg (für Patienten < 1 Jahr) bzw. 21 kg (für Patienten von 5 bis < 6 Jahren), von 24 kg (für Patienten mit 6 Jahren) bzw. 42,7 kg (für Patienten mit 11 bis < 12 Jahren), von 47,6 kg (für Patienten im Alter von 12 Jahren) bzw. 73,2 kg (für Patienten im Alter von 17 bis <18 Jahren) zugrunde gelegt.

Für Emicizumab wird gemäß Fachinformation eine subkutan applizierte Erhaltungsdosis von 1,5 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich für alle Altersklassen zugrunde gelegt. Die Initialdosis wird für die Kostenberechnung nicht berücksichtigt. Es muss beachtet werden, dass unterschiedliche Konzentrationen von Hemlibra® (30 mg/ml und 150 mg/ml) nicht kombiniert werden dürfen, wenn das Gesamtvolumen für die Anwendung vorbereitet wird. Im Falle akuter Blutungen während der Routineprophylaxe mit Emicizumab kommt ggf. eine Bedarfsbehandlung mit Präparaten mit Bypassing-Aktivität zum Einsatz.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie kommt die mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion FEIBA® im variablen Dosierungsregime in Frage. Diese ist patientenindividuell unterschiedlich und wird daher nicht abgebildet. Da im Falle akuter Blutungen auch während der Routineprophylaxe mit Emicizumab ggf. eine Bedarfsbehandlung mit Präparaten mit Bypassing-Aktivität zum Einsatz kommt, fällt diese sowohl auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels als auch auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie in patientenindividuell unterschiedlichem Ausmaß an.

Da sowohl FEIBA®, als auch Emicizumab nach Rekonstitution nur für eine begrenzte Zeitdauer aufbewahrt werden können, muss Verwurf berücksichtigt werden; folglich wird der Verbrauch pro Injektion abgebildet. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass aufgrund der verfügbaren Packungsgrößen von Emicizumab insbesondere bei Kindern ein besonders hoher Verwurf anfällt.

Der Verbrauch an Durchstechflaschen oder Fertigspritzen wurde auf der Grundlage des gewichtadjustierten Bedarfs packungsgrößenoptimiert gestückelt. So wurde zum Beispiel für einen Patienten mit einem Bedarf an 109,8 mg Emicizumab pro Behandlung diese zusammengesetzt aus zwei Durchstechflaschen mit jeweils 150mg/ml (je in 0,4ml).

³ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 08.08.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro kg/KG	Dosis/Patient/Behandlungstag [mittleres Körpergewicht ³]	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Emicizumab ² (Hemlibra [®])	1,5 mg	<u>Erwachsene</u> 127,5 mg [85 kg]	<u>Erwachsene</u> 1x 150mg/ml (1ml)	52	<u>Erwachsene</u> 52
		<u>12 - < 18 Jahre</u> 71,4 – 109,8 mg [47,6 – 73,2 kg]	<u>12 - < 18 Jahre</u> 1x 150mg/ml (0,7ml) – 2x 150mg/ml (0,4ml)	52	<u>12 - < 18 Jahre</u> 52 - 104
		<u>6 - < 12 Jahre</u> 36 – 64,05 mg [24 – 42,7 kg]	<u>6 - < 12 Jahre</u> 1x 150mg/ml (0,4ml) – 1x 150mg/ml (0,7ml)	52	<u>6 - < 12 Jahre</u> 52
		<u>< 6 Jahre</u> 11,7 – 31,5 mg [7,8 – 21 kg]	<u>< 6 Jahre</u> 1x 30mg/ml (1ml) – 1x 150mg/ml (0,4ml)	52	<u>< 6 Jahre</u> 52
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion					
Präparat mit Bypassing-Aktivität (FEIBA [®])	50 – 100 E.	patientenindividuell unterschiedlich			
E. = Einheit					

Kosten:

Der Vertrieb von mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherten Humanplasmafraktionen 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 mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion auf Basis des Direktvertriebes (Herstellerabgabepreise

zuzüglich der Mehrwertsteuer) ermittelt. Der Preis des günstigsten Präparates in der entsprechenden Wirkstärke ist angegeben.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße ⁴	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Emicizumab ² (Hemlibra [®])	30 mg/ml (1ml)	3.070,80 €	1,77 €	172,10 €	2.896,93 €
	150 mg/ ml (0,4ml)	6.084,29 €	1,77 €	344,20 €	5.738,32 €
	150 mg/ ml (0,7ml)	10.604,52 €	1,77 €	602,35 €	10.000,40 €
	150 mg/ ml (1ml)	15.124,73 €	1,77 €	860,50 €	14.262,46 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße ⁴	Kosten (nach Wirkstärke) ⁵
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion		
Präparat mit Bypassing-Aktivität (FEIBA [®])	500 E.	803,25 €
	1.000 E.	1.606,50 €

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

⁴ bei allen Wirkstoffen beträgt die Menge pro Packung 1 Durchstechflasche.

⁵ Die Preise setzen sich aus dem Herstellerabgabepreis zuzüglich der Mehrwertsteuer zusammen.

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 12. Oktober 2017, eingegangen am 12. Oktober 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Dezember 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 20. Dezember 2017 statt.

Am 27. März 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Emicizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. März 2018 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 Emicizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Juni 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Juli 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Juli 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 6. August 2018 statt.

Mit Schreiben vom 6. August 2018 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. August 2018 übermittelt.

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. September 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. September 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Juli 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	6. August 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung; Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	14. August 2018 28. August 2018 4. September 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. September 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. September 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken