

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 Damoctocog alfa pegol

Vom 20. Juni 2019

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 Damoctocog alfa pegol (Jivi®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	6
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	7
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	7
2.4 Therapiekosten	7
3. Bürokratiekosten	15
4. Verfahrensablauf	15

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 Damoctocog alfa pegol ist der 1. Januar 2019. 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 18. Dezember 2018 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 2019 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 Damoctocog alfa pegol 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 Damoctocog alfa pegol 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 Damoctocog alfa pegol (Jivi®) gemäß Fachinformation

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII Mangel).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor VIII-Mangel)

- 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.

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. Für die Therapie der Hämophilie A sind aktuell Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

- Rekombinante Faktor VIII-Präparate beinhalten das gentechnisch hergestellte humane Faktor VIII-Glykoprotein. Die Faktor VIII-Glykoproteine unterscheiden sich unter anderem durch die Länge ihrer Seitenketten.
 - Octocog alfa beinhaltet das natürliche menschliche Faktor VIII-Glykoprotein mit der vollständigen Aminosäuresequenz². Bei Rurioctocog alfa pegol handelt es sich um den pegylierten, rekombinanten Blutgerinnungsfaktor VIII Octocog alfa.
 - 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.
 - Lonoctocog alfa ist ein einkettiges Polypeptid mit einer verkürzten B-Domäne, die eine kovalente Verbindung der schweren und leichten Kette des Faktor VIII erlaubt.

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

- Humane Plasma Faktor VIII-Präparate² 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.
- 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.
- Emicizumab ist ein bispezifischer Antikörper, welcher die aktivierten Faktoren IX und Faktor X verbindet, um die Funktion des fehlenden aktivierten Faktor VIII wiederherzustellen. Emicizumab ist einerseits für die Routineprophylaxe von Patienten mit Hämophilie A und vorhandenen Faktor VIII-Hemmkörpern und andererseits für die Routineprophylaxe von Blutungen bei schwerer Hämophilie A ohne vorhandene Faktor VIII-Inhibitoren zugelassen.

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

² Unterschiedliche Fertigarzneimittel verfügbar.

- 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.

Im Anwendungsgebiet „Hämophilie A“ liegen folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V vor:

- Turoctocog alfa (Beschluss vom 3. Juli 2014)
- Simoctocog alfa (Beschluss vom 7. Mai 2015)
- Efmoroctocog alfa (Beschluss vom 16. Juni 2016)
- Lonoctocog alfa (Beschluss vom 20. Juli 2017)
- Emicizumab (Beschluss vom 20. September 2018)
- Rurioctocog alfa pegol (Beschluss vom 1. November 2018)

- 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 rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor VIII-Präparate regelhaft in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) vorzuziehen sind. Dies trifft auch auf rekombinante Faktor VIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit zu, welche von der zweckmäßigen Vergleichstherapie gleichermaßen umfasst sind.

Eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist nur bei Patienten mit vorhandenen Faktor VIII-Inhibitoren zugelassen und kommt daher für das vorliegende Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Mit Emicizumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein weiteres Arzneimittel zugelassen. Die Zulassung umfasst neben der Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit vorhandenen Faktor VIII-Inhibitoren seit März 2019 auch die Routineprophylaxe von Blutungen bei schwerer Hämophilie A ohne vorhandene Faktor VIII-Inhibitoren. Das vorliegende Anwendungsgebiet von Damoctocog alfa pegol umfasst neben der Routineprophylaxe auch die Bedarfsbehandlung von Blutungen und ist des Weiteren nicht auf die schwere Hämophilie A beschränkt. Ungeachtet dessen, dass Emicizumab nur für einen Teil der hier zu bewertenden Indikation zugelassen ist, ist Emicizumab zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zur Routineprophylaxe von Blutungen für Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne vorhandene Faktor VIII-Inhibitoren erst eine kurze Zeit auf dem deutschen Markt verfügbar, so dass der therapeutische Stellenwert derzeit noch nicht beurteilbar ist und der Wirkstoff somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.

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

Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor VIII-Mangel)

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Damoctocog alfa pegol wie folgt bewertet:

Für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Damoctocog alfa pegol keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Als weitere Untersuchungen werden die beiden nicht vergleichenden Zulassungsstudien 13024 und 13401 im Dossier dargestellt.

Bei der Studie 13024 handelt es sich um eine offene, vierarmige, teil-randomisierte Studie zum Vergleich der Bedarfsbehandlung gegenüber einer prophylaktischen Behandlung (3 verschiedene Behandlungsregime) mit Damoctocog alfa pegol bei vorbehandelten Jugendlichen (12 bis < 18 Jahre) und erwachsenen, männlichen Patienten (\geq 18 bis 65 Jahre) mit schwerer Hämophilie A.

In der einarmigen, nicht-randomisierten Phase-I-Studie 13401 wurden vorbehandelte männliche Patienten mit schwerer Hämophilie A untersucht. Die Studie untersuchte in zwei Kohorten die Pharmakokinetik von Damoctocog alfa pegol; nach einer Einzeldosis Octocog alfa erhielten die Patienten über einen Zeitraum von 8 Wochen Damoctocog alfa pegol in unterschiedlichen Behandlungsregimen.

Die beiden vorgelegten Studien liegen der Zulassung zugrunde. Die Studien können vom G-BA nicht berücksichtigt werden, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zulassen. Ein indirekter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde nicht angestrebt.

Fazit:

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Damoctocog alfa pegol vor. Der G-BA betrachtet die dargelegten Ergebnisse insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Zusatznutzen von Damoctocog alfa pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten zu können. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Jivi® mit dem Wirkstoff Damoctocog alfa pegol.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII Mangel)“.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate bestimmt. Der pharmazeutische Unternehmer legt keine vergleichenden Studien für Damoctocog alfa pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens für Damoctocog alfa pegol zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen für vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII Mangel) keine geeigneten Daten für die Behandlung vor. In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt.

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).

Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zugrunde gelegt, wobei sich diese auf den vorangegangenen Beschluss des G-BA im Indikationsgebiet Hämophilie A im Alter ab 12 Jahren aus dem Jahr 2018³ stützen.

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 Jivi® (Wirkstoff: Damoctocog alfa pegol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. April 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/jivi-epar-product-information_de.pdf

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juni 2019).

Behandlungsdauer:

Behandlungsdauer bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (Prophylaxe)⁴:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus ⁵	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Damoctocog alfa pegol ⁶	kontinuierlich 2 x wöchentlich oder alle 5 Tage	73 - 104	1	73 - 104
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII				

³ Beschluss vom 1. November 2018 zu Rurioctocog alfa pegol.

⁴ Die Kosten der Bedarfsbehandlung für Hämophilie A Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Schweregrad sind individuell verschieden und werden 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 Die Fachinformation zu Damoctocog alfa pegol sieht verschiedene Therapieschemata vor: Entweder 45 – 60 I.E. pro kg Körpergewicht alle 5 Tage, 60 I.E. pro kg Körpergewicht alle 7 Tage oder 30 – 40 I.E. pro kg Körpergewicht zweimal wöchentlich. Bei der Verbrauchsbestimmung wurde das Dosierungsschema mit der größten Verbrauchsspanne (30 I.E. pro kg Körpergewicht zweimal wöchentlich bis 60 I.E. pro kg Körpergewicht alle 5 Tage) verwendet. Der Verbrauch bei Anwendung der anderen Dosierungsschemata liegt innerhalb der errechneten Verbrauchsspanne.

Rurioctocog alfa pegol	kontinuierlich, 2 x wöchentlich	104	1	104
Efmoroctocog alfa	kontinuierlich alle 3 bis 5 Tage	73 - 122	1	73 - 122
Lonooctocog alfa	kontinuierlich 2 bis 3 x wöchentlich	104 - 156	1	104 - 156
Moroctocog alfa	kontinuierlich alle 2 bis 3 Tage	122 - 183	1	122 - 183
Octocog alfa ⁷	kontinuierlich 2 bis 3 x wöchentlich	104 - 156	1	104 - 156
Simooctocog alfa ⁸	kontinuierlich alle 2 bis 3 Tage	122 - 183	1	122 - 183
Turoctocog alfa ⁹	kontinuierlich 3 x wöchentlich	156	1	156
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII				
Human plasmatische Präparate ¹⁰	kontinuierlich alle 2 bis 3 Tage	122 - 183	1	122 - 183

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 Damooctocog alfa pegol 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 (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 85,0 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“, angenommen¹¹. Für das zugrundeliegende Durchschnittsgewicht (kg) in der jeweiligen männlichen Altersgruppe von 12 bis unter 18 Jahren wurde der Mittelwert der Altersgruppe von 61,8 kg verwendet.

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

⁷ Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Kovaltry®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

⁸ Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Nuwiq®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

⁹ Die Fachinformation zu Turoctocog alfa sieht verschiedene Therapieschemata vor: Entweder 20 – 40 I.E. pro kg Körpergewicht alle zwei Tage oder 20 – 50 I.E. pro kg Körpergewicht 3-mal pro Woche oder 40 – 60 I.E. pro kg Körpergewicht alle 3 Tage oder 2-mal pro Woche. Bei der Verbrauchsbestimmung wurde das Dosierungsschema mit der größten Verbrauchsspanne (20 bis 50 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht 3-mal pro Woche) verwendet. Der Verbrauch bei Anwendung der anderen Dosierungsschemas liegt innerhalb der errechneten Verbrauchsspanne.

¹⁰ Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Fanhdi®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

¹¹ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 11.09.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Da Faktor VIII-Präparate nach Rekonstitution nur maximal 24 Stunden aufbewahrt werden können, muss ein Verwurf berücksichtigt werden; folglich wird der Verbrauch pro Injektion abgebildet.

Der Verbrauch an Durchstechflaschen bzw. Fertigspritzen 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	Dosierung (I.E. pro kg KG)	Dosis/ Patient/ Behandlungstag (I.E.) ¹¹	Verbrauch nach Wirkstärke (I.E) pro Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke (DFL bzw. FER) ¹²
Zu bewertendes Arzneimittel					
Damoctocog alfa pegol ⁶	30 – 60 I.E.	<u>Erwachsene</u>	<u>Erwachsene</u>	73 - 104	<u>Erwachsene</u>
		2.550 – 5.100	1 x 2.000 1 x 500 1 x 250 bis 1 x 3.000 1 x 2.000 1 x 250		104 x 2.000 104 x 500 104 x 250 bis 73 x 3.000 73 x 2.000 73 x 250
		<u>12 - <18 Jahre</u>	<u>12 - <18 Jahre</u>		<u>12 - <18 Jahre</u>
		1.854 – 3.708	1 x 2.000 bis 1 x 3.000 1 x 500 1 x 250		104 x 2.000 bis 73 x 3.000 73 x 500 73 x 250
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII					
Rurioctocog alfa pegol	40 – 50 I.E.	<u>Erwachsene</u>	<u>Erwachsene</u>	104	<u>Erwachsene</u>
		3.400 – 4.250	1 x 2.000 1 x 1.000 1 x 500 bis 2 x 2.000 1 x 250		104 x 2.000 104 x 1.000 104 x 500 bis 208 x 2.000 104 x 250
		<u>12 - <18 Jahre</u>	<u>12 - <18 Jahre</u>		<u>12 - <18 Jahre</u>
		2.472 – 3.090	1 x 2.000 1x 500 bis 1 x 2.000		104 x 2.000 104 x 500 bis 104 x 2.000

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (I.E. pro kg KG)	Dosis/ Patient/ Behandlungstag (I.E.) ¹¹	Verbrauch nach Wirkstärke (I.E) pro Behandlungstag		Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke (DFL bzw. FER) ¹²	
			1 x 1 x	1.000 250		104 x 104 x	1.000 250
Efmoroctocog alfa	25 - 65 I.E.	<u>Erwachsene</u>	<u>Erwachsene</u>		73 - 122	<u>Erwachsene</u>	
		2.125 – 5.525	1 x 1 x	2.000 250		73 x 73 x	2.000 250
			bis			bis	
			1 x 1 x 1 x 1 x	3.000 2.000 500 250		122 x 122 x 122 x 122 x	3.000 2.000 500 250
		<u>12 - <18 Jahre</u>	<u>12 - <18 Jahre</u>			<u>12 - <18 Jahre</u>	
	1.545 – 4.017	1 x 1 x 1 x	1.000 500 250	73 x 73 x 73 x	1.000 500 250		
			bis			bis	
			2 x 1 x	2.000 250		244 x 122 x	2.000 250

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (I.E. pro kg KG)	Dosis/ Patient/ Behandlungstag (I.E.) ¹¹	Verbrauch nach Wirkstärke (I.E) pro Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke (DFL bzw. FER) ¹²
Lonoctocog alfa	20 – 50 I.E.	<u>Erwachsene</u>	<u>Erwachsene</u>	104 - 156	<u>Erwachsene</u>
		1.700 – 4.250	1 x 1.500 1 x 250 bis 2 x 2.000 1x 250		104 x 1.500 104 x 250 bis 312 x 2.000 156 x 250
		<u>12 - <18 Jahre</u>	<u>12 - <18 Jahre</u>		<u>12 - <18 Jahre</u>
		1.236 – 3.090	1 x 1.000 1 x 250 bis 1 x 3.000 1 x 250		104 x 1.000 104 x 250 bis 156 x 3.000 156 x 250
Moroctocog alfa	20 - 40 I.E.	<u>Erwachsene</u>	<u>Erwachsene</u>	122 - 183	<u>Erwachsene</u>
		1.700 – 3.400	1 x 1.000 1 x 500 1 x 250 bis 1 x 3.000 1 x 500		122 x 1.000 122 x 500 122 x 250 bis 183 x 3.000 183 x 500
		<u>12 - <18 Jahre</u>	<u>12 - <18 Jahre</u>		<u>12 - <18 Jahre</u>
		1.236 – 2.472	1 x 1.000 1 x 250 bis 1 x 2.000 1 x 500		122 x 1.000 122 x 250 bis 183 x 2.000 183 x 500
Octocog alfa ⁷	20 - 40 I.E.	<u>Erwachsene</u>	<u>Erwachsene</u>	104 - 156	<u>Erwachsene</u>
		1.700 – 3.400	1 x 1.000 1 x 500 1 x 250 bis 1 x 3.000 1 x 500		104 x 1.000 104 x 500 104 x 250 bis 156 x 3.000 156 x 500
		<u>12 - <18 Jahre</u>	<u>12 - <18 Jahre</u>		<u>12 - <18 Jahre</u>
		1.236 – 2.472	1 x 1.000 1 x 250 bis 1 x 2.000 1 x 500		104 x 1.000 104 x 250 bis 156 x 2.000 156 x 500

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (I.E. pro kg KG)	Dosis/ Patient/ Behandlungstag (I.E.) ¹¹	Verbrauch nach Wirkstärke (I.E) pro Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke (DFL bzw. FER) ¹²
Simioctocog alfa ⁸	20 - 40 I.E.	<u>Erwachsene</u>	<u>Erwachsene</u>	122 - 183	<u>Erwachsene</u>
		1.700 – 3.400	1 x 1.000 1 x 500 1 x 250 bis 1 x 3.000 1 x 500		122 x 1.000 122 x 500 122 x 250 bis 183 x 3.000 183 x 500
		<u>12 - <18 Jahre</u>	<u>12 - <18 Jahre</u>		<u>12 - <18 Jahre</u>
		1.236 – 2.472	1 x 1.000 1 x 250 bis 1 x 2.500		122 x 1.000 122 x 250 bis 183 x 2.500
Turoctocog alfa ⁹	20 – 50 I.E.	<u>Erwachsene</u>	<u>Erwachsene</u>	156	<u>Erwachsene</u>
		1.700 – 4.250	1 x 1.500 1 x 250 bis 2 x 2.000 1x 250		156 x 1.500 156 x 250 bis 312 x 2.000 156 x 250
		<u>12 - <18 Jahre</u>	<u>12 - <18 Jahre</u>		<u>12 - <18 Jahre</u>
		1.236 – 3.090	1 x 1.000 1 x 250 bis 1 x 3.000 1 x 250		156 x 1.000 156 x 250 bis 156 x 3.000 156 x 250

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (I.E. pro kg KG)	Dosis/ Patient/ Behandlungstag (I.E.) ¹¹	Verbrauch nach Wirkstärke (I.E) pro Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke (DFL bzw. FER) ¹²
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII					
Humane plasmatische Präparate ¹⁰	20 – 40 I.E.	<u>Erwachsene</u>	<u>Erwachsene</u>	122 - 183	<u>Erwachsene</u>
		1.700 – 3.400	1 x 1.500 1 x 250 bis 2 x 1.500 1 x 500		122 x 1.500 122 x 250 bis 366 x 1.500 183 x 500
		<u>12 - <18 Jahre</u>	<u>12 - <18 Jahre</u>		<u>12 - <18 Jahre</u>
		1.236 – 2.472	1 x 1.000 1 x 250 bis 1 x 1.500 1 x 1.000		122 x 1.000 122 x 250 bis 183 x 1.500 183 x 1.000
DFL = Durchstechflasche, FER = Fertigspritze					

Kosten:

Der Vertrieb von Faktor VIII-Präparaten 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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Herstellerabgabepreis zzgl. Mehrwertsteuer)
Zu bewertendes Arzneimittel		
Damoctocog alfa pegol	250 I.E.	443,28 €
	500 I.E.	886,55 €
	1.000 I.E.	1.773,10 €
	2.000 I.E.	3.546,20 €
	3.000 I.E.	5.319,30 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Herstellerabgabepreis zzgl. Mehrwertsteuer)
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII		
Efmoroctocog alfa	250 I.E.	280,25 €
	500 I.E.	560,49 €
	1.000 I.E.	1.120,98 €
	1.500 I.E.	1.681,47 €
	2.000 I.E.	2.241,96 €
	3.000 I.E.	3.362,94 €
Lonoctocog alfa	250 I.E.	276,08 €
	500 I.E.	552,16 €
	1.000 I.E.	1.104,32 €
	1.500 I.E.	1.656,48 €
	2.000 I.E.	2.208,64 €
	3.000 I.E.	3.312,96 €
Moroctocog alfa	250 I.E.	288,58 €
	500 I.E.	577,15 €
	1.000 I.E.	1.154,30 €
	2.000 I.E.	2.308,60 €
	3.000 I.E.	3.462,90 €
Octocog alfa	250 I.E.	326,54 €
	500 I.E.	653,07 €
	1.000 I.E.	1.306,14 €
	2.000 I.E.	2.612,29 €
	3.000 I.E.	3.918,43 €
Rurioctocog alfa pegol	250 I.E.	348,08 €
	500 I.E.	696,15 €
	1.000 I.E.	1.392,30 €
	2.000 I.E.	2.784,60 €
Simoctocog alfa	250 I.E.	260,31 €
	500 I.E.	520,63 €
	1.000 I.E.	1.041,25 €
	2.000 I.E.	2.082,50 €
	2.500 I.E.	2.603,13 €
	3.000 I.E.	3.123,75 €
	4.000 I.E.	4.165,00 €
Turoctocog alfa	250 I.E.	246,93 €
	500 I.E.	493,85 €
	1.000 I.E.	987,70 €
	1.500 I.E.	1.481,55 €
	2.000 I.E.	1.975,40 €
	3.000 I.E.	2.963,10 €
Human plasmatische Präparate		
	250 I.E.	246,93 €
	500 I.E.	493,85 €
	1.000 I.E.	987,70 €
	1.500 I.E.	1.481,55 €

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2019

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

regelmäßig 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. regelmäßige 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 regelmäßigen Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind 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 3. Mai 2017, eingegangen am 4. Mai 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Juli 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 14. Juli 2017 statt.

Am 18. Dezember 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Damoctocog alfa pegol beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 18. Dezember 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 Damoctocog alfa pegol beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. März 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. April 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. April 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Mai 2019 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. Juni 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juli 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	29. April 2019	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Mai 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Mai 2019 5. Juni 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juni 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Juni 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Juni 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken