

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Emicizumab (neues Anwendungsgebiet: Hämophilie A ohne Hemmkörper)

Vom 5. September 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 Emicizumab (Hemlibra®) gemäß Fachinformation | 3 |
| 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie | 3 |
| 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | 6 |
| 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung..... | 8 |
| 2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen | 8 |
| 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 9 |
| 2.4 Therapiekosten | 9 |
| 3. Bürokratiekosten | 9 |
| 4. Verfahrensablauf | 21 |

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

Der Wirkstoff Emicizumab wurde am 1. April 2018 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 13. März 2019 hat Emicizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet als Routineprophylaxe bei schwerer Hämophilie A ohne Hemmkörper erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 15. März 2019, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Emicizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Juni 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 Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung (IQWiG Nr. A19-26) sowie 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 Methoden 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 schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper. Hemlibra® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, die für eine Routineprophylaxe in Frage kommen

- plasmatische oder rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate, eingesetzt als Routineprophylaxe

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. 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 Aminosäuresequenz¹. Bei Rurioctocog alfa pegol, Damoctocog alfa pegol sowie Turoctocog alfa pegol handelt es sich jeweils um einen 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. Die pegylierten Faktor-VIII-Präparate Rurioctocog alfa pegol, Damoctocog alfa pegol sowie Turoctocog alfa pegol sind für Patienten mit Hämophilie A erst ab einem Alter von 12 Jahren zugelassen.

- Humane Plasma Faktor VIII-Präparate¹ 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.

¹ Unterschiedliche Fertigarzneimittel verfügbar.

- Emicizumab ist ein bispezifischer Antikörper, welcher die aktivierten Faktoren IX und Faktor X verbindet, um die Funktion des fehlenden aktivierten Faktor VIII zu ersetzen. 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.

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)
- Damoctocog alfa pegol (Beschluss vom 20. Juni 2019)

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.

Turoctocog alfa pegol ist zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zur Routineprophylaxe und Behandlung von Blutungen für Patienten mit Hämophilie A 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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Emicizumab wie folgt bewertet:

Für Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper ist der Zusatznutzen für Emicizumab als Routineprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Für Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII <1%) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein (intraindividuelle) Vorher-Nachher-Vergleich vorgelegt. Des Weiteren wurde im Dossier durch den pharmazeutischen Unternehmer auch die Möglichkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs auf Basis einzelner Studienarme aus verschiedenen Studien geprüft. In der Gesamtschau kam der pharmazeutische Unternehmer zu dem Ergebnis, dass ein indirekter Vergleich nicht möglich sei, da die Patientenpopulationen nicht vergleichbar seien.

Adjustierter, indirekter Vergleich

Aus Sicht des G-BA ist die Vergleichbarkeit der relevanten Studienpopulationen hinreichend gegeben, so dass der indirekte Vergleich für die Nutzenbewertung herangezogen wird. Der für den Vergleich der Routineprophylaxe mit Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten durch das IQWiG durchgeführte adjustierte, indirekte Vergleich erfolgte über einen Brückenkompator, bestehend aus einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Diesem indirekten Vergleich liegen für Emicizumab die Studie HAVEN 3 sowie für die Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten die Studie SPINART zu Grunde, die nachfolgend kurz beschrieben werden.

Bei der Studie HAVEN 3 handelt es sich um eine offene, multizentrische Parallelgruppenstudie mit drei randomisierten und einem nicht randomisierten Arm. In die Studie wurden Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre) mit schwerer Hämophilie A (Faktor-VIII-Restgerinnungsaktivität < 1 %) eingeschlossen. Die Patienten des randomisierten Teils der Studie waren zuvor mit einer Bedarfsbehandlung mit Faktor-VIII-Präparaten behandelt worden und wurden im Verhältnis 2:2:1 auf eine Routineprophylaxe mit 1,5 mg Emicizumab 1-mal pro Woche (Arm A), eine Routineprophylaxe mit 3 mg Emicizumab alle 2 Wochen (Arm B) oder auf eine Bedarfsbehandlung mit Faktor-VIII-Präparaten (Arm C) randomisiert. Der randomisierte Teil der Studie war nach 24 Wochen beendet. Primärer Endpunkt der Studie war die Anzahl behandelter Blutungen.

Bei der Studie SPINART handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Parallelgruppenstudie zum Vergleich einer Routineprophylaxe mit rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten (Octocog alfa) mit einer Bedarfsbehandlung mit rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten (Octocog alfa). Eingeschlossen wurden männliche Patienten überwiegend im Alter von 12 bis 50 Jahren mit schwerer Hämophilie A (Faktor-VIII-Restgerinnungsaktivität < 1 %). Die Behandlung im Routineprophylaxe-Arm umfasste eine 3-mal wöchentliche Applikation von Faktor-VIII-Präparaten mit einer Dosierung von 25 Internationale Einheiten (IE) pro Kilogramm Körpergewicht; Dosisanpassungen waren möglich. Die Bedarfsbehandlung fand nach Empfehlung des Prüfarztes und in Übereinstimmung mit der

Fachinformation statt. Primärer Endpunkt der Studie war die Anzahl der Blutungsepisoden nach 1 Jahr Behandlung.

Die Ähnlichkeit der beiden in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien war bezüglich Patientencharakteristika zu Baseline sowie im Hinblick auf die annualisierten Blutungsraten (ABR) des Brückenkomparators ausreichend gegeben. Davon unabhängig unterscheiden sich die Studiendauern zwischen den beiden Studien (HAVEN-3-Studie: 6 Monate; SPINART: 1 Jahr [Zwischenanalyse] bzw. 3 Jahre [Studienende]). Dies wirkt sich auf das Auftreten von UEs aus (UE-Raten der potenziell relevanten Studien im Brückenkomparator-Arm: Studie HAVEN 3 33 % der Patienten von UEs betroffen vs. in Studie SPINART nach 1 Jahr 69 % bzw. nach 3 Jahren 88 % der Patienten betroffen), so dass der indirekte Vergleich ausschließlich Aussagen für die auf ein Jahr normiert (annualisiert) ausgewerteten Blutungsraten zulässt, während aufgrund der unterschiedlichen Studiendauern keine verwertbare Auswertung unerwünschter Ereignisse möglich ist.

Die Ergebnisse des adjustierten, indirekten Vergleichs zu Blutungsereignissen konnten zur Abschätzung der Unterschiede in den annualisierten Blutungsraten berücksichtigt werden. Diese zeigen weder für alle behandelten Blutungen, noch für behandelte Gelenkblutungen statistisch signifikante Unterschiede zwischen einer Routineprophylaxe mit Emicizumab und einer Prophylaxe mit einem rekombinanten Faktor-VIII-Präparat. Diese Daten zu Blutungsraten lassen jedoch ausschließlich Aussagen zur Morbidität zu.

Die vorliegenden, verwertbaren Daten zu Blutungsereignissen allein erlauben in der Gesamtschau keine hinreichende Abwägung eines Zusatznutzens bzw. geringeren Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleiches keine methodisch geeigneten Auswertungen für Nebenwirkungen zur Verfügung stehen. Darüber hinaus sind weder für die Kategorie der Lebensqualität, noch für weitere Morbiditätsendpunkte oder für die Mortalität verwertbare Daten vorhanden.

Vorher-Nachher-Vergleich

Bei dem zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung vorgelegten Vorher-Nachher-Vergleich handelt es sich um Gegenüberstellungen der Routineprophylaxe mit Emicizumab und der Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten für Patienten ≥ 18 Jahre. Dieser intraindividuelle Vergleich basiert auf Daten von Patienten, die sowohl an der prospektiven Beobachtungsstudie BH29768 („Vorher“; nicht-interventionelle Studie (NIS)) als auch an der Zulassungsstudie („Nachher“) HAVEN 3 (nicht-randomisierter Arm D) teilgenommen hatten. Aufgrund starker methodischer Limitationen kann dieser intraindividuelle Vergleich für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Die Vergleichbarkeit des Studiensettings (unkontrollierte Behandlung in NIS vs. kontrollierte Studienbedingungen in HAVEN 3) kann insgesamt nicht mit hinreichender Sicherheit als gegeben eingeschätzt werden. Die ergänzend vorgelegten Auswertungen zu 22 „formal therapietreuen“ Patienten aus der Population von 44 Patienten erhöhen nicht die Interpretierbarkeit der vorgelegten Vergleiche, da eine adäquate Therapie der Patienten mit Hämophilie A im Rahmen der NIS fraglich war. Unter anderem orientieren sich die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Kriterien zur Definition einer „formalen Therapietreue“ für die in der NIS eingesetzten Faktor-VIII-Präparate an der unteren Grenze der Dosierungsempfehlung, so dass nicht hinreichend sicher von einer adäquaten Routineprophylaxe mit Faktor VIII Präparaten ausgegangen werden kann; eine sinnvolle Interpretation der in der NIS beobachteten Blutungsraten ist in der Gesamtschau nicht möglich.

Demnach kann der intraindividuelle Vergleich für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

Fazit

Eine Abwägung eines Zusatznutzens bzw. geringeren Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist auf Basis der vorgelegten Daten nicht möglich, sodass kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden kann. 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 Hemlibra® mit dem Wirkstoff Emicizumab in einem neuen Anwendungsgebiet: „Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper bei allen Altersgruppen“.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate im Prophylaxeregime bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine direkt vergleichende Studie für Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die Nutzenbewertung basiert auf dem adjustierten indirekten Vergleich der Routineprophylaxe mit Emicizumab (Studie HAVEN 3) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten (Studie SPINART) über einen Brückenkomparator. Dieser zeigt weder für alle behandelten Blutungen, noch für behandelte Gelenkblutungen statistisch signifikante Unterschiede zwischen einer Routineprophylaxe mit Emicizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Eine Abwägung eines Zusatznutzens bzw. geringeren Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist auf Basis der vorgelegten Daten nicht möglich, sodass kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden kann.

Der vorgelegte Vorher-Nachher-Vergleich ist aufgrund methodischer Limitationen ebenfalls nicht geeignet die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen.

In der Gesamtschau ist für Emicizumab zur Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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). Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Diese Angaben basieren auf Zahlen des deutschen Hämophilieregisters (DHR) und sind mit Unsicherheiten behaftet. Es kann nicht von einer vollständigen Erfassung aller Patienten mit Hämophilie A im DHR

ausgegangen werden. Die Patientenzahlen erscheinen jedoch auch vor dem Hintergrund vorangegangener Beschlüsse² zur Hämophilie A (ohne Alters- und Schweregradeinschränkung) in ihrer Größenordnung plausibel.

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: 15. August 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_de.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 (Gefahr von Missinterpretationen).

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2019).

Behandlungsdauer bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (Prophylaxe):

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus ³ | Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patient/ Jahr |
|------------------------------------|---|-----------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Emicizumab ⁴ | kontinuierlich, jede Woche/ alle 2 Wochen/ alle 4 Wochen | 13 - 52 | 1 | 13 - 52 |

² Beschluss vom 20.06.2017 zu Lonoctocog alfa, 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.

³ Bei jüngeren Patienten können patientenindividuell kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

⁴ Die Kosten stellen die kontinuierliche Gabe in der Erhaltungsphase dar. Die Fachinformation zu Emicizumab sieht verschiedene Therapieschemata vor: jede Woche 1,5 mg pro kg Körpergewicht oder alle 2 Wochen 3 mg pro kg Körpergewicht oder alle 4 Wochen 6 mg pro kg Körpergewicht. Bei der Verbrauchsbestimmung wurde unter Berücksichtigung von Verwürfen eine Spanne aus der Anwendung alle 4 Wochen bis zur Anwendung jede Woche gebildet.

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus ³ | Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patient/ Jahr |
|---|--|-----------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII | | | | |
| Rurioctocog alfa pegol ⁵ | kontinuierlich, 2 x wöchentlich | 104 | 1 | 104 |
| Efmorococog alfa | kontinuierlich alle 3 bis 5 Tage | 73 - 122 | 1 | 73 - 122 |
| Lonococog alfa | kontinuierlich, 2 bis 3 x wöchentlich | 104 - 156 | 1 | 104 - 156 |
| Morococog alfa | kontinuierlich, alle 2 bis 3 Tage | 122 - 183 | 1 | 122 - 183 |
| Octocog alfa ⁶ | <u>≥ 12 Jahre:</u> kontinuierlich, 2 bis 3 x wöchentlich; | 104 – 156 | 1 | 104 - 156 |
| | <u>< 12 Jahre:</u> kontinuierlich, 2 bis 3 x wöchentlich oder jeden 2. Tag | 104 – 183 | 1 | 104 – 183 |
| Simococog alfa ⁷ | kontinuierlich, alle 2 bis 3 Tage | 122 - 183 | 1 | 122 - 183 |
| Turococog alfa ⁸ | kontinuierlich, alle 2 Tage, alle 3 Tage, 3 x wöchentlich oder 2 x wöchentlich | 104 - 183 | 1 | 104 - 183 |
| Damococog alfa pegol ⁹ | kontinuierlich, 2 x wöchentlich oder | 52 - 104 | 1 | 52 - 104 |

⁵ Rurioctocog alfa pegol ist erst ab 12 Jahren zugelassen.

⁶ Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Kovaltry®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

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

⁸ Die Fachinformation zu Turococog 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. Für Kinder und Jugendliche unter 12 Jahren wird eine Dosierung von 25 – 50 I.E. pro kg Körpergewicht alle zwei Tage oder 25 – 60 I.E. pro kg Körpergewicht 3-mal pro Woche empfohlen. Bei der Verbrauchsbestimmung wurde das Dosierungsschema mit der größten Verbrauchsspanne (20 bis 50 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht 3-mal pro Woche für Patienten ab 12 Jahren und 25 – 60 I.E. pro kg Körpergewicht 3-mal pro Woche für Patienten unter 12 Jahren) verwendet. Der Verbrauch bei Anwendung der anderen Dosierungsschemata liegt innerhalb der errechneten Verbrauchsspanne.

⁹ Die Fachinformation zu Damococog 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 wurden die Dosierungsschemata mit der größten Verbrauchsspanne (60 I.E. pro kg Körpergewicht alle 7 Tage bis 60 I.E. pro kg Körpergewicht alle 5

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus ³ | Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patient/ Jahr |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
| | alle 5 Tage oder alle 7 Tage | | | |
| Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII | | | | |
| Human plasmatische Präparate ¹⁰ | kontinuierlich, alle 2 bis 3 Tage | 122 - 183 | 1 | 122 - 183 |

Verbrauch:

Es wird der theoretische Jahresverbrauch von Emicizumab 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 (unter 1 bis unter 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 85,0 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“, angenommen¹¹. Für das zugrundeliegende Durchschnittsgewicht (kg) in der jeweiligen männlichen Altersgruppe wurde der Mittelwert der Altersgruppe verwendet: von 12 bis unter 18 Jahren beträgt dieser von 61,8 kg, von 6 bis unter 12 Jahren 32,7 kg und von unter 1 Jahr bis unter 6 Jahren 15,1 kg.

Damoctocog alfa pegol und Rurioctocog alfa pegol sind erst ab 12 Jahren zugelassen.

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 ein Verwurf berücksichtigt werden; folglich wird der Verbrauch pro Injektion abgebildet.

Der Verbrauch an Durchstechflaschen bzw. Fertigspritzen wurde auf der Grundlage des gewichtsadjustierten 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.

Tage) verwendet. Der Verbrauch bei Anwendung der anderen Dosierungsschemas liegt innerhalb der errechneten Verbrauchsspanne. Damoctocog alfa pegol ist erst ab 12 Jahren zugelassen.

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

| 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 | | | | | |
| Emicizumab | 1,5 mg – 6 mg | <u>Erwachsene</u> | <u>Erwachsene</u> | 13 - 52 | <u>Erwachsene</u> |
| | | 510 mg | 3 x 150 mg 1 x 60 mg bis | | 39 x 150 mg 13 x 60 mg bis |
| | | 127,5 mg | 1 x 105 mg 1 x 30 mg | | 52 x 105 mg 52 x 30 mg |
| | | <u>12 - <18 Jahre</u> | <u>12 - <18 Jahre</u> | | <u>12 - <18 Jahre</u> |
| | | 370,8 mg | 3 x 105 mg 1 x 60 mg bis | | 39 x 105 mg 13 x 60 mg bis |
| | | 92,7 mg | 1 x 105 mg | | 52 x 105 mg |
| | | <u>6 - < 12 Jahre</u> | <u>6 - < 12 Jahre</u> | | <u>6 - < 12 Jahre</u> |
| | | 196,2 mg | 2 x 105 mg bis | | 26 x 105 mg bis |
| | | 49,05 mg | 1 x 60 mg | | 52 x 60 mg |
| | | <u>< 6 Jahre</u> | <u>< 6 Jahre</u> | | <u>< 6 Jahre</u> |
| | | 90,6 mg | 1 x 105 mg bis | | 13 x 105 mg bis |
| | | 22,65 mg | 1 x 30 mg | | 52 x 30 mg |
| 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 1 x 500 bis 1 x 2.000 1 x 1.000 1 x 250 | | 104 x 2.000 104 x 500 bis 104 x 2.000 104 x 1.000 104 x 250 |

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 | | | |
|--------------------------|---|---|---|---|---|--|-----------|---|
| Efmoroctocog alfa | 25 - 65 I.E. | <u>Erwachsene</u> | <u>Erwachsene</u> | 73 - 122 | <u>Erwachsene</u> | | | |
| | | 2.125 – 5.525 | 1 x 2.000 1 x 250 bis 1 x 3.000 1 x 2.000 1 x 500 1 x 250 | | 73 x 2.000 73 x 250 bis 122 x 3.000 122 x 2.000 122 x 500 122 x 250 | | | |
| | | <u>12 - <18 Jahre</u> | <u>12 - <18 Jahre</u> | | <u>12 - <18 Jahre</u> | | | |
| | | 1.545 – 4.017 | 1 x 1.000 1 x 500 1 x 250 bis 2 x 2.000 1 x 250 | | 73 x 1.000 73 x 500 73 x 250 bis 244 x 2.000 122 x 250 | | | |
| | | <u>6 - < 12 Jahre</u> | <u>6 - < 12 Jahre</u> | | <u>6 - < 12 Jahre</u> | | | |
| | | 817,5 - 2125 | 1 x 1.000 bis 1 x 2.000 1 x 250 | | 73 x 1.000 bis 122 x 2.000 122 x 250 | | | |
| | | <u>< 6 Jahre</u> | <u>< 6 Jahre</u> | | <u>< 6 Jahre</u> | | | |
| | | 377,5 – 981,5 | 1 x 500 bis 1 x 1.000 | | 73 x 500 bis 1222 x 1.000 | | | |
| | | 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 | | | | |
| <u>6 - < 12 Jahre</u> | <u>6 - < 12 Jahre</u> | | | <u>6 - < 12 Jahre</u> | | | | |
| 981 - 1635 | 1 x 1.000 1 x bis 1 x 1.500 250 | | | 104 x 1.000 bis 156 x 1.500 156 x 250 | | | | |
| Lonoctocog alfa | 30 – 50 I.E. | <u>6 - < 12 Jahre</u> | <u>6 - < 12 Jahre</u> | 104 - 156 | <u>6 - < 12 Jahre</u> | | | |
| | | 981 - 1635 | 1 x 1.000 1 x bis 1 x 1.500 250 | | 104 x 1.000 bis 156 x 1.500 156 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 |
|---------------------------|----------------------------|---|--|--------------------------------|---|
| | | <u>< 6 Jahre</u> | <u>< 6 Jahre</u> | | <u>< 6 Jahre</u> |
| | | 453 - 755 | 1 x 500 bis 1 x 1.000 | | 104 x 500 bis 156 x 1.000 |
| 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 |
| | | <u>6 - < 12 Jahre</u> | <u>6 - < 12 Jahre</u> | | <u>6 - < 12 Jahre</u> |
| | | 654 – 1.308 | 1 x 500 1x 250 bis 1x 1.000 1x 500 | | 122 x 500 122 x 250 bis 183 x 1.000 183 x 500 |
| | | <u>< 6 Jahre</u> | <u>< 6 Jahre</u> | | <u>< 6 Jahre</u> |
| | | 302 - 604 | 1 x 500 bis 1x 500 1x 250 | | 122 x 500 bis 183 x 500 183 x 250 |
| Octocog alfa ⁶ | 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 | | 104 x 1.000 104 x 250 bis 156 x 2.000 |

| 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 500 | | 156 x 500 |
| | 20 - 50 I.E. | <u>6 - < 12 Jahre</u> | <u>6 - < 12 Jahre</u> | 104 - 183 | <u>6 - < 12 Jahre</u> |
| | | 654 – 1635 | 1 x 500 | | 104 x 500 |
| | | | 1x 250 | | 104 x 250 |
| | | | bis | | bis |
| | | | 1x 1.000 | | 183 x 1.000 |
| | | 1x 500 | 183 x 500 | | |
| | | 1 x 250 | 183 x 250 | | |
| | | < 6 Jahre | < 6 Jahre | | < 6 Jahre |
| | | 302 - 755 | 1 x 500 | | 122 x 500 |
| | | | bis | bis | |
| | | | 1x 1.000 | | 183 x 1.000 |

| 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 |
|------------------------------|----------------------------|---|--|--------------------------------|--|
| Simoctocog alfa ⁷ | 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 |
| | | <u>6 - < 12 Jahre</u> | <u>6 - < 12 Jahre</u> | | <u>6 - < 12 Jahre</u> |
| | | 654 – 1.308 | 1 x 500 1x 250 bis 1x 1.000 1x 500 | | 122 x 500 122 x 250 bis 183 x 1.000 183 x 500 |
| | | <u>< 6 Jahre</u> | <u>< 6 Jahre</u> | | <u>< 6 Jahre</u> |
| | | 302 - 604 | 1 x 500 bis 1x 500 1x 250 | | 122 x 500 bis 156 x 500 156 x 250 |
| Turoctocog alfa ⁸ | 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 |
| | 25 – 60 I.E. | <u>6 - < 12 Jahre</u> | <u>6 - < 12 Jahre</u> | | <u>6 - < 12 Jahre</u> |
| | | 817,5 – 1.962 | 1 x 500 | | 156 x 1.000 |

| 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 bis 1 x 2.000 | | bis 156 x 2.000 |
| | | <u>< 6 Jahre</u> | <u>< 6 Jahre</u> | | <u>< 6 Jahre</u> |
| | | 377,5 - 906 | 1 x 500 bis 1 x 1.000 | | 156 x 500 bis 156 x 1.000 |
| Damoctocog alfa pegol ⁹ | 60 I.E. | <u>Erwachsene</u> | <u>Erwachsene</u> | 52 - 73 | <u>Erwachsene</u> |
| | | 5.100 | 1 x 3.000 1 x 2.000 1 x 250 bis 1 x 3.000 1 x 2.000 1 x 250 | | 52 x 3.000 52 x 2.000 52 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> |
| | | 3.708 | 1 x 3.000 1 x 500 1 x 250 bis 1 x 3.000 1 x 500 1 x 250 | | 52 x 3.000 52 x 500 52 x 250 bis 73 x 3.000 73 x 500 73 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 |
| | | <u>6 - < 12 Jahre</u> | <u>6 - < 12 Jahre</u> | | <u>6 - < 12 Jahre</u> |
| | | 654 – 1.308 | 1 x 500 1x 250 bis 1x 1.000 1x 500 | | 122 x 500 122 x 250 bis 183 x 1.000 183 x 500 |
| | | <u>< 6 Jahre</u> | <u>< 6 Jahre</u> | | <u>< 6 Jahre</u> |
| | | 302 - 604 | 1 x 500 bis 1x 500 1x 250 | | 122 x 500 bis 183 x 500 183 x 250 |
| 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 (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|------------------------------------|---------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Emicizumab | 30mg/1ml | 3.007,03 € | 1,77 € | 168,46 € | 2.836,80 € |
| | 60mg/0,4ml | 5.956,77 € | 1,77 € | 336,92 € | 5.618,08 € |
| | 105mg/0,7ml | 10.381,35 € | 1,77 € | 589,61 € | 9.789,97 € |
| | 150mg/1ml | 14.805,93 € | 1,77 € | 842,30 € | 13.961,86 € |

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2019

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Herstellerabgabepreis zzgl. Mehrwertsteuer) |
|---|---------------|---|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | |
| 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 € |
| 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 € |
| 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 € |
| Morooctocog 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 € |

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Herstellerabgabepreis zzgl. Mehrwertsteuer) |
|---|---------------|---|
| | 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. | 268,35 € |
| | 500 I.E. | 536,69 € |
| | 1.000 I.E. | 1.073,38 € |
| | 2.000 I.E. | 2.146,76 € |
| 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 € |
| Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII | | |
| 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: 15. August 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 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.

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. März 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. April 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 15. Juni 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Emicizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. März 2019 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 13. Juni 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. Juni 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 8. Juli 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 23. Juli 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 27. August 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. September 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|---------------|--|
| Unterausschuss Arzneimittel | 8. März 2016 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| Unterausschuss Arzneimittel | 9. April 2019 | Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| AG § 35a | 16. Juli 2019 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |

| | | |
|--------------------------------|---|--|
| Unterausschuss Arzneimittel | 23. Juli 2019 | Durchführung der mündlichen Anhörung |
| AG § 35a | 30. Juli 2019 13. August 2019 20. August 2019 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 27. August 2019 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 5. September 2019 | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL |

Berlin, den 5. September 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken