

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Emicizumab (neues Anwendungsgebiet:
mittelschwere Hämophilie A, ohne Faktor-VIII-Hemmkörper,
mit schwerem Blutungsphänotyp)

Vom 17. August 2023

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	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	7
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	8
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	8
2.4	Therapiekosten	9
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Emicizumab eingesetzt werden können	18
3.	Bürokratiekostenermittlung	19
4.	Verfahrensablauf	19

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 die 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 (Hemlibra) wurde am 1. April 2018 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 23. Januar 2023 hat Emicizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 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, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 17. Februar 2023, 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 moderate Hämophilie A, ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, mit schwerem Blutungsphänotyp eingereicht.

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 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 1 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 (Handelsname) gemäß Fachinformation

Emicizumab (Hemlibra) wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel):

- mit Faktor-VIII-Hemmkörper
- ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit
 - schwerer Erkrankung (FVIII < 1 %)
 - mittelschwerer Erkrankung (FVIII ≥ 1 % und ≤ 5 %) mit schwerem Blutungsphänotyp.

Hemlibra kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. August 2023):

Emicizumab (Hemlibra) wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit mittelschwerer Erkrankung (FVIII ≥ 1 % und ≤ 5 %) mit schwerem Blutungsphänotyp bei allen Altersgruppen.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII ≥ 1% und ≤ 5%) und einem schweren Blutungsphänotyp ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, die für eine Routineprophylaxe in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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. Alle Präparate sind zur Behandlung und zur Prophylaxe bei Hämophilie A zugelassen. Die pegylierten Faktor-VIII-Präparate Rurioctocog alfa pegol sowie Damoctocog alfa pegol sind für Patienten mit Hämophilie A erst ab einem Alter von 12 Jahren zugelassen.
 - Octocog alfa beinhaltet das natürliche menschliche Faktor-VIII-Glykoprotein mit der vollständigen Aminosäuresequenz². Bei Rurioctocog alfa pegol sowie Damoctocog 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 verknüpft².
 - Efmoroctocog alfa besitzt gegenüber dem natürlichen Faktor-VIII-Glykoprotein eine verkürzte Seitenkette, kovalent gebunden an die Fc-Domäne des humanen Immunglobulins G1.

² Unterschiedliche Fertigarzneimittel verfügbar.

- Lonoctocog alfa ist ein einkettiges Polypeptid mit einer verkürzten B-Domäne, die eine kovalente Verbindung der schweren und leichten Kette des Faktor-VIII erlaubt.
- Humane Plasma Faktor-VIII-Präparate³ enthalten das aus Kryopräzipitaten gewonnene humanidentische Faktor-VIII-Glykoprotein: Sie werden aus großen menschlichen Plasmapools gewonnen und sind zur Behandlung und zur Prophylaxe bei Hämophilie A zugelassen.
- 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-VIIIa-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 substituierungspflichtigen 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 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.
- Valoctocogen Roxaparvovec ist ein gentherapeutisches Arzneimittel, das den humanen Gerinnungsfaktor VIII exprimiert. Es handelt sich um einen nicht replizierenden, rekombinanten Vektor, der auf dem Adeno-assoziierten Virus Serotyp AAV5 basiert und die cDNA des Gens für den humanen Gerinnungsfaktor VIII unter der Kontrolle eines leberspezifischen Promoters enthält.

Zur Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A mit Inhibitoren stehen diverse zugelassene plasmatische oder rekombinante Faktor VIII-Präparate zu Verfügung, eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion (FEIBA) - sowohl zur Routineprophylaxe, als auch zur Bedarfsbehandlung, sowie Emicizumab. NovoSeven hingegen ist nicht für die Routineprophylaxe, sondern nur für die "Prophylaxe von Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen" zugelassen.

zu 2. Nicht-medikamentöse Behandlungen kommen im Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

zu 3. Für die Behandlung von Hämophilie-Patienten ist die Richtlinie ambulante spezialfachärztliche Versorgung § 116b SGB V (Anlage 2: Seltene Erkrankungen und Erkrankungszustände mit entsprechend geringen Fallzahlen; Buchstabe c) Hämophilie) zu berücksichtigen.

Im Anwendungsgebiet der 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 (Beschlüsse vom 20. September 2018 und vom 5. September 2019)

³ Unterschiedliche Fertigarzneimittel verfügbar.

- Rurioctocog alfa pegol (Beschluss vom 1. November 2018)
- Damoctocog alfa pegol (Beschluss vom 20. Juni 2019)
- Turoctocog alfa pegol (Beschluss vom 6. Februar 2020)
- Valoctocogen Roxaparvovec (Beschluss vom 16. März 2023)

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen 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. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substituierungspflichtige Patientinnen und Patienten mit Hämophilie handelt.

In der Gesamtschau der aggregierten Evidenz 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.

Vor diesem Hintergrund werden als Routineprophylaxe eingesetzte plasmatische oder rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Es sind Erwachsene, Jugendliche und Kinder vom Anwendungsgebiet umfasst. Die Zulassung der Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate ist zu beachten.

Eine alleinige Bedarfsbehandlung ist in der vorliegenden Indikation keine adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie. Eine zusätzliche Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.

Bei dem Wirkstoff Valoctocogen Roxaparvovec handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 24. August 2022). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Valoctocogen Roxaparvovec für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Emicizumab wie folgt bewertet:

Für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII $\geq 1\%$ und $\leq 5\%$) und einem schweren Blutungsphänotyp ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, die für eine Routineprophylaxe in Frage kommen, 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.

Als weitere Untersuchung legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen für die Teilpopulation mit mittelschwerer Hämophilie A der einarmigen Studie HAVEN 6 (BO41423) vor.

Die Studie HAVEN 6 ist eine 1-armige Studie, in die Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen mit leichter (Faktor-VIII-Restaktivität $> 5\%$ und $< 40\%$) oder mittelschwerer (Faktor-VIII-Restaktivität $\geq 1\%$ und $\leq 5\%$) hereditärer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper eingeschlossen wurden, für die nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers eine Prophylaxe angezeigt ist. Mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten erhielt bereits vor Einschluss in die Studie eine Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten. Die geplante Behandlungsdauer betrug mindestens 52 Wochen. Primärer Endpunkt der Studie waren die behandelten Blutungen, operationalisiert als annualisierte Blutungsrate.

Die einarmige Studie ist aufgrund des Fehlens des Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.

Darüber hinaus gibt der pharmazeutische Unternehmer an, dass im zu bewertenden Anwendungsgebiet keine Daten einer Routineprophylaxe mit Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten vorlägen und somit kein direkter oder indirekter Vergleich möglich sei, wobei eine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht durchgeführt wurde.

Insgesamt kann auf der Grundlage der Studie HAVEN 6 für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A und einem schweren Blutungsphänotyp ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, die für eine Routineprophylaxe in Frage kommen, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.

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 Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit mittelschwerer Erkrankung (FVIII $\geq 1\%$ und $\leq 5\%$) mit schwerem Blutungsphänotyp 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.

Als weitere Untersuchung legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen für die Teilpopulation mit mittelschwerer Hämophilie A der einarmigen Studie HAVEN 6 (BO41423) vor. Die einarmige Studie ist aufgrund des Fehlens des Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.

In der Gesamtschau ist für Emicizumab zur Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit schwerem Blutungsphänotyp ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie daher nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und 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 und das grundlegende Vorgehen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Diese Angaben basieren auf Zahlen des deutschen Hämophileregisters (DHR) und sind mit Unsicherheiten behaftet.

Diese Unsicherheiten ergeben sich durch einen möglichen Einschluss von Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A ohne schweren Blutungsphänotyp, die eine Routineprophylaxe erhalten haben, jedoch nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind. Darüber hinaus ist unklar, inwieweit Patientinnen und Patienten entweder aufgrund eines unvollständigen Datensatzes oder aufgrund der nicht begründeten Annahme des pharmazeutischen Unternehmers, dass unter den erfassten Sammelmeldungen keine Patientin bzw. kein Patient eine Prophylaxe erhalten hat, als Patientinnen und Patienten ohne Prophylaxebehandlung gezählt wurden. Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewiesene Spanne unterschätzt.

Abweichend vom Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers sind für Patientinnen und Patienten der Altersgruppe ≥ 18 Jahre rechnerisch sowohl die untere Grenze des Anteilswerts (14,2 %) als auch die obere Grenze (43,3 %) zu berücksichtigen. Aus der dahingehend angepassten, durch das IQWiG vorgenommen, eigenen Berechnung resultiert eine Anzahl von ca. 220 bis 240 Patientinnen und Patienten für die GKV-Zielpopulation, welche jedoch weiterhin mit den bereits beschriebenen Unsicherheiten behaftet ist.

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: 10. Juli 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/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: 1. August 2023).

Die Kosten der Bedarfsbehandlung für Hämophilie A-Patienten sind individuell verschieden und werden nicht dargestellt. Es werden nur die Kosten der Prophylaxe-Therapie dargestellt. Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt. Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Emicizumab	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage, alle 14 Tage oder alle 28 Tage	52,1; 26,1 oder 13,0	1	52,1; 26,1 oder 13,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
plasmatische oder rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate, eingesetzt als Routineprophylaxe				
rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate				
Damoctocog alfa pegol	kontinuierlich, 1 x alle 5 Tage oder alle 7 Tage oder 2 x wöchentlich	73,0; 52,1 oder 104,3	1	73,0; 52,1 oder 104,3
Efmoroctocog alfa	kontinuierlich, 1 x alle 3 bis 5 Tage	73,0 – 121,7	1	73,0 – 121,7
Lonococog alfa	kontinuierlich, 2 bis 3 x wöchentlich	104,3 – 156,4	1	104,3 – 156,4
Moroctocog alfa	kontinuierlich, alle 2 bis 3 Tage	121,7 – 182,5	1	121,7 – 182,5

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Octocog alfa ⁴	kontinuierlich, 2 bis 3 x wöchentlich oder alle 2 Tage	104,3 – 182,5	1	104,3 – 156,4
Rurioctocog alfa pegol	kontinuierlich, 2 x wöchentlich	104,3	1	104,3
Simoctocog alfa ⁵	kontinuierlich, alle 2 bis 3 Tage	121,7 – 182,5	1	121,7 – 182,5
Turoctocog alfa	kontinuierlich, alle 2 bis 3 Tage oder 2 bis 3 x wöchentlich	104,3 – 156,4	1	104,3 – 156,4
Turoctocog alfa pegol	kontinuierlich, alle 4 Tage	91,3	1	91,3
plasmatische Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate				
Humanplasmatische Präparate ⁶	Kontinuierlich, alle 2 bis 3 Tage	121,7 – 182,5	1	121,7 – 182,5

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

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Der Verbrauch wird gemäß der jeweiligen Fachinformation pro Injektion für die relevanten Altersgruppen (Kinder bis unter 6 Jahre, Kinder ab 6 bis unter 12 Jahre, Jugendliche ab 12 bis unter 18 Jahre und Erwachsene) berechnet.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“⁷ zugrunde gelegt. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht eines männlichen Erwachsenen ab 18 Jahren von 85,0 kg angenommen. Für das zugrundeliegende Gewicht in den jeweiligen männlichen Altersgruppen

⁴ Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Kovaltry. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

⁵ Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Nuwiq. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

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

⁷ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 09.12.2019]. URL: www.gbe-bund.de

wurden die Spannen von 12 bis unter 18 Jahren (47,6 kg – 73,2 kg), von 6 bis unter 12 Jahren (24,0 kg – 42,7 kg) und von 1 bis unter 6 Jahren (12,0 kg – 21,0 kg) bestimmt.

Für die Kostenberechnung werden folgende Dosierungsspannen herangezogen:

Für die Berechnung der oberen Kostenspanne die Dosierung mit der häufigsten Applikation und das höchste Körpergewicht der jeweiligen Altersgruppe. Für die Berechnung der Kostenuntergrenze wird die Dosierung mit dem größten Intervall und das geringste Körpergewicht der jeweiligen Altersspanne herangezogen.

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 gestückt. 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/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Emicizumab	1,5 – 6 mg/kg	Erwachsene			
		127,5 mg - 510 mg	1 x 105 mg + 1 x 30 mg -	52,1 - 13,0	52,1 x 105 mg + 52,1 x 30 mg -
			3 x 150 mg + 1 x 60 mg		39 x 150 mg + 13 x 60 mg
		12 bis < 18 Jahre			
		439,2 mg	3 x 150 mg	13,0	39 x 150 mg
		71,4 mg	1 x 60 mg + 1 x 30 mg	52,1	52,1 x 60 mg + 52,1 x 30 mg
		6 bis < 12 Jahre			
		256,2 mg	1 x 150 mg + 2 x 60 mg	13,0	13,0 x 150 mg + 26,0 x 60 mg
		36 mg	1 x 60 mg	52,1	52,1 x 60 mg
		< 6 Jahre			
		126 mg	1x 150 mg	13,0	13,0 x 150 mg
		18 mg	1 x 30 mg	52,1	52,1 x 30 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate					
Damoctocog alfa pegol	60 I.E./kg	Erwachsene			
		5100 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 2000 I.E. + 1 x 250 I.E.	52,1 - 73,0	52,1 x 3000 I.E. + 52,1 x 2000 I.E. + 52,1 x 250 I.E. - 73 x 3000 I.E. + 73 x 2000 I.E. + 73 x 250 I.E.
		12 bis < 18 Jahre			
		4392 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 1000 I.E. + 1 x 500 I.E.	73,0	73 x 3000 I.E. + 73 x 1000 I.E. + 73 x 500 I.E.
	2856 I.E.	1 x 3000 I.E.	52,1	52,1 x 3000 I.E.	
Efmoctocog alfa	50 I.E./kg	Erwachsene			
		4250 I.E.	1 x 4000 I.E. + 1 x 250 I.E.	73,0 – 121,7	73 x 4000 I.E. + 73 x 250 I.E. - 121,7 x 4000 I.E. + 121,7 x 250 I.E.
		12 bis < 18 Jahre			
		3660 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 750 I.E.	121,7	121,7 x 3000 I.E. + 121,7 x 750 I.E.
		2380 I.E.	1 x 2000 I.E. + 1 x 500 I.E.	73,0	73 x 2000 I.E. 73 x 500 I.E.
		6 bis < 12 Jahre			
		2135 I.E.	1 x 2000 I.E. + 1 x 250 I.E.	121,7	121,7 x 2000 I.E. + 121,7 x 250 I.E.
		1200 I.E.	1 x 1000 I.E. + 1 x 250 I.E.	73,0	73 x 1000 I.E. + 73 x 250 I.E.
		< 6 Jahre			
		1050 I.E.	1 x 1000 I.E. + 1 x 250 I.E.	121,7	121,7 x 1000 I.E. + 121,7 x 250 I.E.
	600 I.E.	1 x 750 I.E.	73,0	73 x 750 I.E.	
Lonoctocog alfa	20 – 50 I.E. /kg	Erwachsene			
		4250 I.E.	2 x 2000 I.E. + 1 x 250 I.E.	156,4	312,8 x 2000 I.E. + 156,4 x 250 I.E.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke	
	30 – 50 I.E. /kg	1700 I.E.	1 x 1500 I.E. + 1 x 250 I.E.	104,3	104,3 x 1500 I.E. + 104,3 x 250 I.E.	
		12 bis < 18 Jahre				
		3660 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 500 I.E. + 1 x 250 I.E.	156,4	156,4 x 3000 I.E. + 156,4 x 500 I.E. + 156,4 x 250 I.E.	
		952 I.E.	1 x 1000 I.E.	104,3	104,3 x 1000 I.E.	
		6 bis < 12 Jahre				
		2135 I.E.	1 x 2000 I.E. + 1 x 250 I.E.	156,4	156,4 x 2000 I.E. + 156,4 x 250 I.E.	
		720 I.E.	1 x 500 I.E. + 1 x 250 I.E.	104,3	104,3 x 500 I.E. + 104,3 x 250	
		< 6 Jahre				
		1050 I.E.	1 x 1000 I.E. + 1 x 250 I.E.	156,4	156,4 x 1000 I.E. + 156,4 x 250 I.E.	
		360 I.E.	1 x 500 I.E.	104,3	104,3 x 500 I.E.	
		Moroctocog alfa	20 – 40 I.E. /kg	Erwachsene		
3400 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 500 I.E.			182,5	182,5 x 3000 I.E. + 182,5 x 500 I.E.	
1700 I.E.	1 x 1000 I.E. + 1 x 500 I.E. + 1 x 250 I.E.			121,7	121,7 x 1000 I.E. + 121,7 x 500 I.E. + 121,7 x 250 I.E.	
12 bis < 18 Jahre						
2928 I.E.	1 x 3000 I.E.			182,5	182,5 x 3000 I.E.	
952 I.E.	1 x 1000 I.E.			121,7	121,7 x 1000 I.E.	
6 bis < 12 Jahre						
1708 I.E.	1 x 1000 I.E. + 1 x 500 I.E. + 1 x 250 I.E.			182,5	182,5 x 1000 I.E. + 182,5 x 500 I.E. + 182,5 x 250 I.E.	
480	1 x 500 I.E.			121,7	121,7 x 500 I.E.	
< 6 Jahre						
840 I.E.	1 x 1000 I.E.			182,5	182,5 x 1000 I.E.	
240 I.E.	1 x 250 I.E.			121,7	121,7 x 250 I.E.	
Octocog alfa	20 – 40 I.E. /kg			Erwachsene		
		3400 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 500 I.E.	156,4	156,4 x 3000 I.E. + 156,4 x 500 I.E.	

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke	
		1700 I.E.	1 x 1000 I.E. + 1 x 500 I.E. + 1 x 250 I.E.	104,3	104,3 x 1000 I.E.+ 104,3 x 500 I.E.+ 104,3 x 250 I.E.	
		12 bis < 18 Jahre				
		2928 I.E.	1 x 3000 I.E.	156,4	156,4 x 3000 I.E.	
	0 – 50 I.E. /kg	952 I.E.	1 x 1000 I.E.	104,3	104,3 x 1000 I.E.	
		6 bis < 12 Jahre				
		2135 I.E.	1 x 2000 I.E. + 1 x 250 I.E.	182,5	182,5 x 2000 I.E. + 182,5 x 250 I.E.	
		480	1 x 500 I.E.	104,3	104,3 x 500 I.E.	
		< 6 Jahre				
		1050 I.E.	1 x 1000 I.E. + 1 x 250 I.E.	182,5	182,5 x 1000 I.E. + 182,5 x 250 I.E.	
		240 I.E.	1 x 250 I.E.	104,3	104,3 x 250 I.E.	
Ruriococog alfa pegol	40 – 50 I.E./kg	Erwachsene				
		3400 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 500 I.E.	104,3	104,3 x 3000 I.E. + 104,3 x 500 I.E.	
		4250 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 1000 I.E. + 1 x 250 I.E.	104,3	104,3 x 3000 I.E.+ 104,3 x 1000 I.E.+ 104,3 x 250 I.E.	
		12 bis < 18 Jahre				
		3660 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 500 I.E. + 1 x 250 I.E.	104,3	104,3 x 3000 I.E. + 104,3 x 500 I.E. + 104,3 x 250 I.E.	
		1904 I.E.	1 x 2000 I.E.	104,3	104,3 x 2000 I.E.	
Simococog alfa	20 – 40 I.E. /kg	Erwachsene				
		3400 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 500 I.E.	182,5	182,5 x 3000 I.E. + 182,5 x 500 I.E.	
		1700 I.E.	1 x 1000 I.E. + 1 x 500 I.E. + 1 x 250 I.E.	121,7	121,7 x 1000 I.E. + 121,7 x 500 I.E. + 121,7 x 250 I.E.	
		12 bis < 18 Jahre				
		2928 I.E.	1 x 3000 I.E.	182,5	182,5 x 3000 I.E.	
		952 I.E.	1 x 1000 I.E.	121,7	121,7 x 1000 I.E.	
		6 bis < 12 Jahre				

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke	
		1708 I.E.	1 x 1000 I.E. + 1 x 500 I.E. + 1 x 250 I.E.	182,5	182,5 x 1000 I.E. + 182,5 x 500 I.E. + 182,5 x 250 I.E.	
		480 I.E.	1 x 500 I.E.	121,7	121,7 x 500 I.E.	
		< 6 Jahre				
		840 I.E.	1 x 1000 I.E.	182,5	182,5 x 1000 I.E.	
		240 I.E.	1 x 250 I.E.	121,7	121,7 x 250 I.E.	
Turoctocog alfa ⁸	20 I.E. /kg – 50 I.E. /kg	Erwachsene				
		4250 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1x 1000 I.E. + 1 x 250 I.E.	156,4	156,4 x 3000 I.E. + 157 x 1000 I.E. + 156,4 x 250 I.E.	
		1700 I.E.	1 x 1500 I.E. + 1 x 250 I.E.	156,4	156,4 x 1500 I.E. + 156,4 x 250 I.E.	
		12 bis < 18 Jahre				
		3660 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1x 500 I.E. + 1x 250 I.E.	156,4	156,4 x 3000 I.E. + 156,4 x 500 I.E. + 156,4 x 250 I.E.	
		952 I.E.	1 x 1000 I.E.	156,4	156,4 x 1000 I.E.	
	25 I.E. / kg – 60 I.E. / kg	6 bis < 12 Jahre				
		2562 I.E.	1 x 2000 I.E. + 1 x 500 I.E. + 1 x 250 I.E.	156,4	156,4 x 2000 I.E. + 156,4 x 500 I.E. + 156,4 x 250 I.E.	
		600 I.E.	1 x 500 I.E. + 1 x 250 I.E.	156,4	156,4 x 500 I.E. + 156,4 x 250 I.E.	
		< 6 Jahre				
1260 I.E.		1 x 1500 I.E.	156,4	156,4 x 1500 I.E.		
300 I.E.		1 x 500 I.E.	156,4	156,4 x 500 I.E.		
Turoctocog alfa pegol	50 I.E. /kg	Erwachsene				
		4250 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 1500 I.E.	91,3	91,3 x 3000 I.E. + 91,3 x 1500 I.E.	
		12 bis < 18 Jahre				
		3660 I.E.	1 x 3000 I.E. +	91,3	91,3 x 3000 I.E. +	

⁸ Die Fachinformation zu Turoctocog alfa sieht verschiedene Therapieschemata vor. Bei der Verbrauchsbestimmung wurden die Dosierungsschemata mit der größten Verbrauchsspanne (ab 12 Jahren: 20 – 50 I.E. pro kg Körpergewicht dreimal pro Woche; unter 12 Jahren 25 – 60 I.E. pro kg Körpergewicht dreimal pro Woche) verwendet. Der Verbrauch bei Anwendung der anderen Dosierungsschemas liegt innerhalb der errechneten Verbrauchsspanne.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
			1 x 1000 I.E.		91,3 x 1000 I.E.
		2380 I.E.	1 x 2000 I.E. + 1 x 500 I.E.	91,3	91,3 x 2000 I.E. + 91,3 x 500 I.E.
plasmatische Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate					
Humane plasmatische Präparate	20 I.E. /kg – 40 I.E. /kg	Erwachsene			
		3400 I.E.	2 x 1500 I.E. + 1 x 500 I.E.	182,5	365 x 1500 I.E. + 182,5 x 500 I.E.
		1700 I.E.	1 x 1500 I.E. + 1 x 250 I.E.	121,7	121,7 x 1500 I.E. + 121,7 x 250 I.E.
		12 bis < 18 Jahre			
		2928 I.E.	2 x 1500 I.E.	182,5	365 x 1500 I.E.
		952 I.E.	1 x 1000 I.E.	121,7	121,7 x 1000 I.E.
		6 bis < 12 Jahre			
		1708 I.E.	1 x 1500 I.E. + 1 x 250 I.E.	182,5	182,5 x 1500 I.E. + 182,5 x 250 I.E.
		480 I.E.	1 x 500 I.E.	121,7	121,7 x 500 I.E.
		< 6 Jahre			
		840 I.E.	1 x 1000 I.E.	182,5	182,5 x 1000 I.E.
		240 I.E.	1 x 250 I.E.	121,7	121,7 x 250 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekennabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Emicizumab 30 mg/ml	1 ILO	1 972,01 €	2,00 €	187,43 €	1 782,58 €
Emicizumab 150 mg/ml 60 mg/0,4 ml	1 ILO	3 886,40 €	2,00 €	374,85 €	3 509,55 €
Emicizumab 150 mg/ml 105 mg/ 0,7 ml	1 ILO	6 757,97 €	2,00 €	655,99 €	6 099,98 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Emicizumab 150 mg/ml 150 mg/1 ml	1 ILO	9 629,58 €	2,00 €	937,13 €	8 690,45 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate					
Damoctocog alfa pegol 3000 I.E.	1 PLI	2 304,09 €	2,00 €	219,94 €	2 082,15 €
Damoctocog alfa pegol 1000 I.E.	1 PLI	1 555,27 €	2,00 €	146,63 €	1 406,64 €
Damoctocog alfa pegol 500 I.E.	1 PLI	397,48 €	2,00 €	36,66 €	358,82 €
Damoctocog alfa pegol 250 I.E.	1 PLI	204,38 €	2,00 €	18,33 €	184,05 €
Efmoroctocog alfa 4000 I.E.	1 PLI	2 509,02 €	2,00 €	100,00 €	2 407,02 €
Efmoroctocog alfa 3000 I.E.	1 PLI	1 896,17 €	2,00 €	75,00 €	1 819,17 €
Efmoroctocog alfa 2000 I.E.	1 PLI	1 275,60 €	2,00 €	50,00 €	1 223,60 €
Efmoroctocog alfa 1000 I.E.	1 PLI	643,43 €	2,00 €	25,00 €	616,43 €
Efmoroctocog alfa 750 I.E.	1 PLI	485,40 €	2,00 €	18,75 €	464,65 €
Efmoroctocog alfa 500 I.E.	1 PLI	327,37 €	2,00 €	12,50 €	312,87 €
Efmoroctocog alfa 250 I.E.	1 PLI	169,33 €	2,00 €	6,25 €	161,08 €
Lonoctocog alfa 1500 I.E.	1 PLI	1 179,99 €	2,00 €	110,93 €	1 067,06 €
Lonoctocog alfa 500 I.E.	1 PLI	400,86 €	2,00 €	36,98 €	361,88 €
Lonoctocog alfa 250 I.E.	1 PLI	206,06 €	2,00 €	18,49 €	185,57 €
Moroctocog alfa 1000 I.E.	1 PLI	1 013,19 €	2,00 €	95,10 €	916,09 €
Moroctocog alfa 500 I.E.	1 PLI	512,24 €	2,00 €	47,55 €	462,69 €
Moroctocog alfa 250 I.E.	1 PLI	261,75 €	2,00 €	23,77 €	235,98 €
Octocog alfa 3000 I.E.	1 PLI	2 931,72 €	2,00 €	281,38 €	2 648,34 €
Octocog alfa 2000 I.E.	1 PLI	1 973,69 €	2,00 €	187,59 €	1 784,10 €
Octocog alfa 1000 I.E.	1 PLI	999,49 €	2,00 €	93,79 €	903,70 €
Octocog alfa 500 I.E.	1 PLI	505,38 €	2,00 €	46,90 €	456,48 €
Octocog alfa 250 I.E.	1 PLI	258,35 €	2,00 €	23,45 €	232,90 €
Rurioctocog alfa pegol 3000 I.E.	1 PLI	2 177,72 €	2,00 €	207,57 €	1 968,15 €
Rurioctocog alfa pegol 2000 I.E.	1 PLI	1 469,20 €	2,00 €	138,38 €	1 328,82 €
Rurioctocog alfa pegol 500 I.E.	1 PLI	375,77 €	2,00 €	34,59 €	339,18 €
Simoctocog alfa 1000 I.E.	1 PLI	726,60 €	2,00 €	67,89 €	656,71 €
Simoctocog alfa 500 I.E.	1 PLI	368,95 €	2,00 €	33,95 €	333,00 €
Simoctocog alfa 250 I.E.	1 PLI	190,13 €	2,00 €	16,97 €	171,16 €
Turoctocog alfa 1000 I.E.	1 PLI	669,52 €	2,00 €	62,48 €	605,04 €
Turoctocog alfa 500 I.E.	1 PLI	340,40 €	2,00 €	31,24 €	307,16 €
Turoctocog alfa 250 I.E.	1 PLI	175,85 €	2,00 €	15,62 €	158,23 €
Turoctocog alfa pegol 3000 I.E.	1 PLI	2 206,43 €	2,00 €	210,38 €	1 994,05 €
Turoctocog alfa pegol 1500 I.E.	1 PLI	1 119,53 €	2,00 €	105,19 €	1 012,34 €
Turoctocog alfa pegol 2000 I.E.	1 PLI	1 488,95 €	2,00 €	140,25 €	1 346,70 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Turoctocog alfa pegol 1000 I.E.	1 PLI	750,12 €	2,00 €	70,13 €	677,99 €
Turoctocog alfa pegol 500 I.E.	1 PLI	380,69 €	2,00 €	35,06 €	343,63 €
Humane plasmatische Präparate					
Von Willebrand-Faktor /Blutgerinnungsfaktor VIII 1500 I.E.	1 TRS	926,19 €	2,00 €	86,82 €	837,25 €
Von Willebrand-Faktor /Blutgerinnungsfaktor VIII 1000 I.E.	1 TRS	621,10 €	2,00 €	57,88 €	561,22 €
Von Willebrand-Faktor /Blutgerinnungsfaktor VIII 500 I.E.	1 TRS	316,19 €	2,00 €	28,94 €	285,25 €
Von Willebrand-Faktor /Blutgerinnungsfaktor VIII 250 I.E.	1 TRS	163,73 €	2,00 €	14,47 €	147,26 €
Abkürzungen: PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Tab: 1. August 2023

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, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Emicizumab eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der

erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel auf Grundlage einer offenen Kombination eingesetzt werden kann. Diese ergibt daraus, dass zum einen in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel keine Angaben zu Kombinationstherapien vorliegen und zum anderen in dieser Fachinformation keine Angaben enthalten sind, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel regelhaft entgegenstehen.

Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen für die benannten Arzneimittel keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.

Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser Benennung in die Recherchezwecken dienenden Anlage XIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

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 12. Dezember 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 17. Februar 2023 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 20. Februar 2023 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 30. Mai 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juni 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juni 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Juli 2023 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 8. August 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. August 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	20. Dezember 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Juli 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Juli 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung,
AG § 35a	18. Juli 2023 1. August 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. August 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII und die Änderung der Anlage XIIa AM-RL

Berlin, den 17. August 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken