



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Blutgerinnungsfaktor  
VIII, rekombinant, Gruppe 1, in Stufe 2

Vom 21. März 2024

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>2</b>
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>3</b>
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>4</b>
<b>1.</b>	<b>Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>5</b>
<b>1.1.</b>	<b>Schriftliches Stellungnahmeverfahren.....</b>	<b>5</b>
<b>1.2.</b>	<b>Mündliche Anhörung.....</b>	<b>5</b>
<b>2.</b>	<b>Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen .....</b>	<b>6</b>
<b>2.1.</b>	<b>Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....</b>	<b>6</b>
<b>2.2.</b>	<b>Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung .....</b>	<b>7</b>
<b>2.3.</b>	<b>Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....</b>	<b>8</b>
<b>3.</b>	<b>Auswertung der Stellungnahmen.....</b>	<b>10</b>
<b>D.</b>	<b>Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation .....</b>	<b>72</b>

**A. Tragende Gründe und Beschluss**

werden ergänzt!

## **B. Bewertungsverfahren**

Nach § 35 Absatz 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen

zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Absatz 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

Die vorgeschlagene Neubildung der Festbetragsgruppe „Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Blutgerinnungs-faktor VIII, rekombinant, Gruppe 1“ in Stufe 2 erfüllt die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Absatz 1 Satz 2 Nummer 2 SGB V.

Eine Aufnahme der Festbetragsgruppe in Anlage X der Arzneimittel-Richtlinie ist nicht erforderlich.

### C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Mit Beschluss vom 21. Dezember 2017 (BANz AT 16.01.2018 B4) hat der Gemeinsame Bundesausschuss beschlossen, in Verfahren zu Festbetragsgruppenbildungen nach § 35 Absatz 1 SGB V im Sinne einer einheitlichen Verfahrenspraxis den nach § 92 Absatz 3a SGB V entsprechend 1. Kapitel § 9 der Verfahrensordnung bestimmten Kreis von Stellungnahmeberechtigten anzuhören.

Daher ist entsprechend § 92 Absatz 3a Satz 1 SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene in Verfahren zu Festbetragsgruppenbildungen nach § 35 Absatz 1 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Der maßgeblichen Spitzenorganisation der Medizinprodukte-Hersteller wird beschränkt auf Richtlinienänderungen bezogen auf sonstige in die Arzneimittelversorgung einbezogene Leistungen nach § 31 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, weshalb vorliegend ein Stellungnahmerecht nicht besteht.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Schützenstraße 6a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzhau 8	66663 Merzig
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin

<b>Organisation</b>	<b>Straße</b>	<b>Ort</b>
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wurde auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

### **1.1. Schriftliches Stellungnahmeverfahren**

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

### **1.2. Mündliche Anhörung**

Mit Datum vom 16. November 2023 wurden die pharmazeutischen Unternehmer/ Organisationen, die berechtigt sind, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, zu der mündlichen Anhörung eingeladen.

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

## 2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

### 2.1. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bayer Vital GmbH	31.05.2023
CSL Behring GmbH	07.06.2023
Novo Nordisk Pharma GmbH	02.06.2023
Pfizer Pharma GmbH	07.06.2023
Swedish Orphan Biovitrum GmbH	08.06.2023
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	06.06.2023
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V.	07.06.2023
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	07.06.2023
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	06.06.2023
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) (gemeinsame SN mit GTH)	07.06.2023
Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) (gemeinsame SN mit DGHO)	07.06.2023

## 2.2. Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Bayer Vital GmbH	Laura Mauss Dr. Andrea Mayer-Sandrock
CSL Behring GmbH	Dr. Thomas Linhoff Fabian Jülich
Novo Nordisk Pharma GmbH	Frau Arambasic Kilian Dambacher
Pfizer Pharma GmbH	Dr. Sandra Herrmann Jessika Ziegler
Swedish Orphan Biovitrum GmbH (SOBi)	David Hohman Sylvia Wendler-Scheinpflug
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	Christian Lüddecke Saskia Steuber
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (.B.A.H)	Petra ten Haaf
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Dr. Matthias Wilken Michael Moll
Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)	Prof. Johannes Oldenburg PD Dr. Robert Klamroth

### 2.3. Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bayer Vital Laura Mauss	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bayer Vital Dr. Andrea Mayer- Sandrock	Ja	Nein	Nein	Nein		Ja
CSL Behring Dr. Thomas Linhoff	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
CSL Behring Fabian Jülich	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Novo Nordisk Frau Arambasic	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Novo Nordisk Kilian Dambacher	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pfizer Pharma Dr. Sandra Herrmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Pfizer Pharma Jessika Ziegler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
SOBi David Hohman	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	ja
SOBi Sylvia Wendler- Scheinpflug	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Takeda Pharma Christian Lüddecke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Takeda Pharma Saskia Steuber	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
.B.A.H Petra ten Haaf	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein



Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
BPI Dr. Matthias Wilken	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
BPI Michael Moll	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
GTH Prof. Johannes Oldenburg	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	nein
GTH PD Dr. Robert Klamroth	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

### 3. Auswertung der Stellungnahmen

#### 1. Einwand: Mehrfachregulierung

*Der Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH) blickt in Bezug auf die Preisbildung und die Erstattungspreise der Arzneimittel, die in die neue Festbetragsgruppe der rekombinanten Blutgerinnungsfaktoren VIII einbezogen werden sollen, zunächst auf das Inkrafttreten des Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) im August 2019 zurück. In dessen Folge entwickelten sich die Preise der Faktorpräparate deutlich rückläufig. Denn es wurden mit dem Gesetz nicht nur der Direktbezug dieser Arzneimittel über Arztpraxen/Zentren und die freie Preisverhandlung zwischen Herstellern und den ärztlichen Einrichtungen abgeschafft, sondern diese Präparate wurden auch der AMPPreisV unterstellt und der GKV-Spitzenverband hatte auf Basis einer Erhebung bei Herstellern und Kassen der tatsächlich im Markt vereinbarten/erwirkten Abgabepreise einen einheitlichen Herstellerabgabepreis festzusetzen. Dieser Preis entspricht einem Mischpreis, der auch und insbesondere durch die Rabatte für die Inhibitorbehandlung mit Blutgerinnungsfaktoren und der entsprechenden Mengenkomponenten preisreduzierend geprägt ist. Ferner erfolgten Kündigung und Neuverhandlung der Erstattungsbeträge für patentgeschützte, nutzenbewertete Hämophilie-Arzneimittel. Zudem haben einzelne Krankenkassen mit Herstellern individuelle Rabattvereinbarungen getroffen. Insgesamt ist damit das Preisniveau mit entsprechenden Auswirkungen auf die Jahrestherapiekosten potenzieller zweckmäßiger Vergleichstherapien merklich gesunken.*

*Bei alledem ist festzuhalten, dass die von der neuen Festbetragsgruppe erfassten Arzneimittel von den vorgenannten Entwicklungen betroffen waren und sind. Einbezogen werden auch Arzneimittel, für die nach erfolgter früher Nutzenbewertung ein Erstattungsbetrag nach § 130b SGB V und damit ein als wirtschaftlich geltender Preis festgelegt wurde. Das System der Erstattungspreise und das Festbetragssystem sind nach Genese, Inhalt und Umsetzung grundverschieden, weshalb die Einbeziehung von Arzneimitteln mit Erstattungsbetrag inklusive diesbezüglicher Vereinbarungen zwischen Hersteller und GKV-Spitzenverband – siehe Möglichkeit der Ablösung des Herstellerabschlags – in eine Festbetragsgruppe gegenüber den weiteren erfassten Arzneimitteln zu einer mindestens „schwierigen“ Gleichbehandlung führt. Es handelt sich also für bestimmte Arzneimittel um eine besondere Form der Doppelregulierung.*

*Daher sowie vor dem Hintergrund der geschilderten Genese der Preisbildung von Faktorpräparaten infolge des GSAV stellt sich die Frage der Notwendigkeit bzw. der Angemessenheit dieser neuen Festbetragsgruppenbildung für lebensnotwendige Arzneimittel, die bei einer hoch vulnerablen Patientengruppe zur Anwendung kommen (müssen). Mit der Einordnung in das Festbetragssystem sollen die betroffenen Präparate nun einer weiteren preislichen/erstattungsrechtlichen Regulierung unterworfen werden. Damit setzt man diese Arzneimittel, aber insbesondere auch die betroffenen Patienten der Gefahr einer Marktverengung aus. Ist das Festbetragssystem eigentlich darauf ausgerichtet, wirtschaftliche Effizienzreserven bisher preislich nicht gesteuerter Arzneimittel zu heben, führt die Einführung der o. g. Festbetragsgruppe im vorliegenden Fall zur Anwendung eines weiteren preis- und erstattungsregulierenden Instruments in einem, wie bereits beschrieben, umfassend regulierten Marktsegment. Dies kann bei realistischen Annahmen in eine Situation hineinführen, die derzeit in anderen Segmenten wegen bestehender Lieferengpässe und Befürchtungen um die Patientenversorgung zu Reformbemühungen veranlasst.*

*Aus Sicht des BAH sollte aufgrund der erst jüngst vollzogenen nachhaltigen und umfassenden Regulierung des Marktes rekombinanter Faktor-VIII-Präparate hinsichtlich ihrer Preisbildung und Erstattungsgrenzen die Neubildung einer Festbetragsgruppe für rekombinante Faktor-VIII-Arzneimittel und damit die Etablierung einer weiteren sozialrechtlichen Regulierung dieser Arzneimittelproduktgruppe nicht erfolgen.*

Der **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)** führt aus, dass mit dem GSAV alle Arzneimittel zur spezifischen Therapie von Gerinnungsstörungen bei Hämophilie zum 1. September 2020 einem einheitlichen Vertriebs- und Preisregulierungssystem unterworfen wurden, um Marktverzerrungen zwischen verschiedenen Produktarten in diesem Therapiegebiet zu vermeiden (vgl. BT-Drs. 19/8753, S. 97). Diese gesetzliche Zielsetzung wurde mit der Umsetzung der Neuordnung des Hämophiliemarktes erreicht und verbietet eine zusätzliche Festbetragsregelung für Faktor VIII-Produkte.

Mit der Überführung in die Preisbindung und in den regulären Vertriebsweg über die Apotheken haben Arzneimittel zur spezifischen Therapie von Gerinnungsstörungen bei Hämophilie zum einen durch die Preisbestimmung nach §130d SGB V bereits erhebliche Preissenkungen hinnehmen müssen. Zusätzlich unterfallen diese Produkte nunmehr dem Abschlagsregime des §130a SGB V und, sofern sie dem Ante-AMNOG-Markt entstammen, dem Preismoratorium. Die für von der nunmehr geplanten Festbetragsgruppenbildung betroffenen Produkte haben sogar überwiegend eine frühe Nutzenbewertung durchlaufen. Dies bedeutet, dass für diese Arzneimittel ein nutzenbasierter Preis verhandelt, beziehungsweise festgesetzt wurde.

Demgegenüber dient das Instrument der Festbeträge der Hebung von Wirtschaftlichkeitsreserven in einem weitgehend freien Wettbewerb (vgl. BVerfG, Urteil vom 17. Dezember 2002-1 BvL 28/95 -, Rn. 120,124). Dieser freie Wettbewerb mit Einsparpotential besteht bei den Hämophilieprodukten seit der Neuordnung des Hämophiliemarktes durch das GSAV nicht mehr. Insofern ist fraglich, ob das Festbetragsystem hier überhaupt tatbestandlich einschlägig ist. Darüber hinaus ist zweifelhaft, ob dieses Instrument aufgrund der bestehenden Mehrfachregulierung vorliegend ermessensfehlerfrei angewendet werden würde.

Hinzu kommt eine weitere, gerade nicht marktbasiertere Verzerrung der Abgabepreise durch Erstattungsbetragsvereinbarungen, in denen der Herstellerabschlag abgelöst wurde. Die Ablösung des Herstellerrabatts führt zu einem niedrigeren Erstattungsbetrag. Dies betrifft vorliegend das Arzneimittel Elocta®, das die Höhe des Festbetrags durch die Packungen und Verordnungen maßgeblich beeinflussen und somit zu einem rund 7% niedrigeren Festbetrag führen würde, wenn der Erstattungsbetrag als ApU in die Festbetragsfestsetzung einfließt. Ein Transfer dieser preiswirksamen Besonderheit aus dem AMNOG-Regime in das Festbetragsystem zu Lasten der Industrie ist sollte daher unbedingt vermieden werden.

Der **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)** weist darauf hin, dass die von der geplanten Festbetragsgruppe erfassten Arzneimittel erst zum 1. September 2020 Gegenstand einer vollumfänglich vom Gesetzgeber neu gestalteten Preisregulierung waren (GSAV, § 130d SGB V). Die hierdurch vom diesbezüglich ermächtigten GKV-Spitzenverband erzwungene Preisabsenkung für bestehende Hämophilie A-Produkte wurde erst vor Kurzem abgeschlossen (Preisregulierungsebene 1). In der Folge kam es außerdem zu Abschlüssen von bilateralen Rabattverträgen nach § 130a Abs. 8 SGB V (Preisregulierungsebene 2). Mit der nun angestoßenen Bildung einer neuen Festbetragsgruppe folgt unmittelbar eine weitere, dritte Preisregulierungsebene.

Dies ist eine unzweckmäßige Über- und Mehrfachregulierung für die Faktor-VIII-Produkte. Sinn und Zweck des Festbetragsystems ist die Regulierung eines preislich bisher nicht regulierten Marktes, um Wirtschaftlichkeitsreserven zu heben. Bei Faktor-VIII-Produkten liegt wie erläutert aufgrund der Umsetzung des GSAV allerdings bereits ein preisregulierter Markt vor:

2019 haben die pharmazeutischen Unternehmer gemäß § 130d SGB V die „bei der Direktabgabe ... tatsächlich vereinbarten“ Preise der Faktor-VIII-Produkte aus den Jahren 2017 und 2018 an den GKV-SV gemeldet. Auf dieser Basis wurden je Produkt die Abgabepreise der pharmazeutischen Unternehmer ab dem 1. September 2020 ermittelt und durch den GKV-Spitzenverband bestimmt (§ 130d SGB V). Ausgehend hiervon würde im Rahmen des nunmehr gestarteten Festbetragsverfahrens der auf Basis von Daten aus 2017 und 2018 ermittelte Preis

des unteren Drittels der Festbetragsgruppe wiederum für alle Produkte in der Festbetragsgruppe nochmals verwertet werden.

Die Überführung in das neue Regulierungssystem erfolgte erst zum 1. September 2020. Bestehende Hämophilie A-Produkte haben mit der durch das GSAV geschaffenen Überführung dieser Produkte in die Preisbindung und den regulären Vertriebsweg über die Apotheken zusammen mit der Preisbestimmung nach §130 d SGB V bereits erhebliche Preissenkungen hinnehmen müssen. Zusätzlich unterliegen diese Produkte, sofern sie dem Nicht-AMNOG-Markt entstammen, dem Herstellerabschlag nach §130a SGB V einschließlich des Preismoratoriums.

Im Übrigen war im Rahmen der GSAV-Gesetzesinitiative vorgesehen, die Auswirkungen der gesetzlichen Änderungen zunächst zu beobachten und sodann zu bewerten. Diese Beobachtung und Bewertung der erfolgten Änderungen sollte aus Sicht des vfa insbesondere vor dem Hintergrund der gerade erst zu Ende gegangenen Pandemie mindestens bis Ende 2023 fortgeführt werden. Die Einführung einer Festbetragsgruppe während der Beobachtung/Bewertung der Folgen des GSAV und auch durch das GKV-FinStG wäre insofern demgegenüber kontraproduktiv. Darüber hinaus ist auf die unter Pandemie-Bedingungen weiterhin angespannte Versorgungslage aufmerksam zu machen.

Erschwerend kommt hinzu, dass die vom G-BA geplante Festbetragsgruppe auch solche rekombinanten Faktor-VIII-Produkte einbeziehen soll, für die bereits ein Erstattungsbetrag im AMNOG-Verfahren gemäß §§ 35a, 130b SGB V festgelegt wurde. Die nachträgliche Einbeziehung von derartigen durch Erstattungsbetrag bereits preisregulierten Produkten in eine Festbetragsgruppe ist deswegen problematisch, weil ein Erstattungsbetrag definitionsgemäß zu einem wirtschaftlichen Preis im GKV-System führt. Es erscheint widersprüchlich, wenn ein solches Produkt nun nochmals in seinem Preis aus Wirtschaftlichkeitsgründen reguliert werden soll.

Auszugehen ist davon, dass verhandelte Produkte, deren AMNOG-Erstattungsbetrag im Rahmen des fairen Interessenausgleichs zwischen Hersteller und GKV-Spitzenverband vereinbart wurde, im Vorfeld der Festbetragsgruppenbildung durch den GKV-Spitzenverband gekündigt werden, um nachfolgend einer Festbetragsgruppe zugeordnet zu werden. Auf diese Weise wird der verhandelte Preis und das gesamte AMNOG-Verfahren ad absurdum geführt.

Problematisch ist dabei auch, dass im Rahmen des AMNOG-Verfahrens der Herstellerabschlag nach § 130a SGB V abgelöst werden kann. Dies ist bei einigen der für die Festbetragsgruppenbildung vorgesehenen Produkten der Fall und darf nicht im weiteren Verfahrenslauf „vergessen“ werden, weil auf diese Weise die Festbeträge zu niedrig bestimmt werden würden.

Die **Bayer Vital GmbH (Bayer)** wendet ein, dass die geplante Gruppenbildung ausblendet, dass rekombinante Faktor VIII-Produkte (FVIII) erst kürzlich durch das Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) einer umfassenden Preisregulierung unterzogen wurden, bei der die Herstellerabgabepreise massiv abgesenkt wurden. Dies geschah unter Einbeziehung handelsüblicher Groß- und Mengenrabatte für den Einsatz der rekombinanten FVIII-Produkte auch in der Inhibitorbehandlung, die außerhalb des allen FVIII-Produkten gemeinsamen Anwendungsgebietes der Prophylaxe liegt. Darüber hinaus haben einige der betroffenen Unternehmen für ihre rekombinanten FVIII-Produkte im Rahmen des AMNOG-Prozesses einen Erstattungsbetrag verhandelt. Es wäre insofern ermessensfehlerhaft, wenn gleichwohl durch eine Festbetragsgruppenbildung diese bereits doppelt regulierten Preise erneut – und damit ein drittes Mal – reguliert würden.

Sämtliche von der Festbetragsgruppe erfassten Produkte waren erst zum 1. September 2020 Gegenstand einer umfassenden Preisregulierung und -absenkung. Auf Basis der abgesenkten Preise sind sodann noch zusätzliche bilaterale Rabattverträge nach § 130a Abs. 8 SGB V abgeschlossen worden. Mit der nun angestoßenen Bildung einer neuen Festbetragsgruppe würde ein weiterer Regulierungsschritt erfolgen. Dies wäre eine deutliche Über- bzw. Mehrfach-

regulierung für die rekombinanten FVIII-Produkte entgegen Sinn und Zweck des Festbetrags-systems. Denn das Festbetragssystem bezweckt, die Regulierung eines preislich bisher nicht reglementierten Marktes, um Wirtschaftlichkeitsreserven zu heben. Bei rekombinanten FVIII-Präparaten liegt jedoch bereits aufgrund der Umsetzung des GSAV ein (preis-) reglementierter Markt mit wirtschaftlichen Arzneimitteln vor. Es kommt ferner hinzu, dass die betreffenden rekombinanten FVIII-Produkte ganz überwiegend dem AMNOG-System unterliegen und deswegen auch schon durch einen Erstattungsbetrag in ihrem Preis reguliert wurden. Insofern stellt sich in doppelter Hinsicht nicht nur die Frage, ob das Festbetragssystem hier überhaupt tatbestandlich einschlägig ist; darüber hinaus bestehen erhebliche Bedenken, ob dieses Instrument vorliegend in ermessensfehlerfreier Weise zum Einsatz kommen würde.

Vor der Vertriebswegänderung durch das GSAV zum 1. September 2020 konnten Blutgerinnungsfaktoren zur Behandlung der Hämophilie A im Direktvertrieb von pharmazeutischen Unternehmen an Hämophiliezentren abgegeben werden. Es galten insofern Ausnahmen vom Apothekenvertriebsweg gemäß § 47 AMG. Damit einher ging die Befreiung von der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV), so dass zwischen Unternehmen und Zentren individuelle Preise vereinbart wurden, die von den in der Lauer-Taxe aufgeführten Herstellerabgabepreisen abweichen konnten. Das GSAV führte zum einen zu einer Änderung des Vertriebswegs: Seit 1. September 2020 müssen auch Blutgerinnungsfaktoren über die Apotheken abgegeben werden. Zum anderen wurden gleichzeitig die Preise der Produkte reguliert: Gemäß § 130d Abs. 1 SGB V waren die Unternehmen verpflichtet, die „Preise, die für die Jahre 2017 und 2018 bei der Direktabgabe ... tatsächlich vereinbart worden sind,“ an den GKV-Spitzenverband zu melden. Nach einer Plausibilitätsprüfung durch den GKV-SV mussten die Unternehmen sodann als neuen „Herstellerabgabepreis einen mengengewichteten arithmetischen Mittelwert“ aus den tatsächlich vereinbarten Preisen an die IFA melden. Diese neuen Herstellerabgabepreise gelten seit 1. September 2020 und fallen nunmehr unter die AMPreisV. Dabei ist es regulierungsrechtlich zu einem Mischpreis gekommen, bei dem insbesondere die hohen Rabatte für die Inhibitorbehandlung mit Blutgerinnungsfaktoren aufgrund der höheren Mengenbedarfe einbezogen wurden. Denn aufgrund der Tatsache, dass Inhibitoren mit extrem hohen Mengen an FVIII-Präparaten behandelt werden, wurden vor Inkrafttreten des GSAV für Inhibitorbehandlungen besondere – besonders niedrige – Preise zwischen den pharmazeutischen Unternehmen und den Hämophiliezentren vereinbart. Diese besonders niedrigen Preise wurden dann im Rahmen der Preisermittlung des GSAV-Teiles der Preisbildung einbezogen und führten zu dem – erheblich niedrigeren – Mischpreis.

Die neuen Herstellerabgabepreise für die von der Festbetragsgruppe betroffenen rekombinanten FVIII-Produkte liegen schon jetzt 35% unter den Preisen von vor dem 1. September 2020 (gewichteter Durchschnittswert auf Basis der laut hiesigem G-BA-Beschluss abgerechneten Mengen). Bereits deswegen erscheint es fragwürdig und nicht sachgerecht, wenn der G-BA zum jetzigen Zeitpunkt und in unmittelbarer zeitlicher Abfolge abermals ein Preisregulierungsinstrument einsetzen möchte, um – freilich nur noch fiktiv unterstellte – Einsparreserven in diesem Marktsegment zu realisieren.

Bei der Bildung der Festbetragsgruppe käme es darüber hinaus zu einer widersprüchlichen Doppelverwertung gleicher Preisparameter: Wie beschrieben, haben die pharmazeutischen Unternehmer im Jahr 2019 gemäß § 130d Abs. 1 SGB V die „bei der Direktabgabe ... tatsächlich vereinbarten“ Preise der FVIII-Produkte aus den Jahren 2017 und 2018 an den GKV-SV gemeldet. Auf dieser Basis wurden je Produkt die neuen Herstellerabgabepreise ab dem 1. September 2020 ermittelt und festgelegt. Nun würde im Rahmen des Festbetragsverfahrens der so auf Basis von Daten aus 2017 und 2018 ermittelte Preis des unteren Drittels der Festbetragsgruppe wiederum für alle Produkte in der Festbetragsgruppe nochmals verwertet werden.

Erschwerend kommt hinzu, dass die vom G-BA geplante Festbetragsgruppe auch solche rekombinanten FVIII-Produkte einbeziehen soll, für die – wie bei Jivi – ein Erstattungsbetrag im AMNOG-Verfahren spezialgesetzlich gemäß §§ 35a, 130b SGB V festgelegt wurde. Die nach-

*trägliche Einbeziehung von derartigen durch Erstattungsbetrag preisregulierten Produkten in eine Festbetragsgruppe ist bereits deswegen problematisch, weil ein Erstattungsbetrag definitionsgemäß zu einem wirtschaftlichen Preis im GKV-System führt. Es erscheint widersprüchlich, wenn dann ein solches Produkt nochmals in seinem Preis aus Wirtschaftlichkeitsgründen reguliert werden soll. Dabei ist auch zu berücksichtigen, dass die durch Erstattungsbetrag erfolgte Preisregulierung nicht in verzerrungsfreier Weise in das Festbetragsystem „übersetzt“ werden kann. Dies zeigt sich z.B. daran, dass ein mit dem Erstattungsbetrag abgelöster Herstellerabschlag regelmäßig zu einer weiteren Absenkung des Herstellerabgabepreises führt, ohne dass dies jedoch zwangsläufig zu einem niedrigeren Effektivpreis für die gesetzlichen Krankenkassen führen würde. Ein nicht adjustiertes Abstellen im Festbetragsystem auf den Erstattungsbetrag führt damit erkennbar zu einer „Schieflage“.*

**CSL Behring GmbH (CSL)** führt aus, dass die geplante Festbetragsgruppe Arzneimittel beinhaltet, die zum Großteil bereits eine frühe Nutzenbewertung durchlaufen haben. Für diese Arzneimittel wurde bereits ein nutzenbasierter Preis verhandelt beziehungsweise festgesetzt. Eine weitere Regulierung durch einen Festbetrag würde daher zu einer nicht gebotenen Doppelregulierung führen, die den Wettbewerb im Hämophilie-Markt maßgeblich verzerren würde.

*Dass durch die Festbeträge nicht in die Berufsfreiheit der Hersteller eingegriffen wird, hat das Bundesverfassungsgericht 2002 in einem Grundsatzurteil festgestellt. Ausschlaggebend war dabei, dass durch die Festbeträge für die Hersteller nur die Rahmenbedingungen für einen Wettbewerb geändert, die Preisgestaltung und unternehmerischen Entscheidungen aber nicht beschränkt würden. Dem Spitzenverband bliebe durch den eng gezogenen Rahmen des Gesetzes außerdem keine eigenständige Möglichkeit zur Gestaltung des Preiswettbewerbs (BVerfG, Urteil vom 17. Dezember 2002, 1 BvL 28/95, 1 BvL 29/95, 1 BvL 30/95, Rn. 120) und ein wirtschaftslenkender Handlungsspielraum sei dem Spitzenverband nicht eröffnet (BVerfG, Urteil vom 17. Dezember 2002, 1 BvL 28/95, 1 BvL 29/95, 1 BvL 30/95, Rn. 124).*

*Bei Betrachtung der vorliegenden Festbetragsgruppenbildung bezieht sich die Einflussnahme des G-BA und des GKV-Spitzenverbands jedoch nicht nur auf die Rahmenbedingungen für einen Preiswettbewerb. Durch die vorgelagerten Nutzenbewertungen und Erstattungsbetragsverhandlungen bzw. -festsetzungen wird direkt in die Preisgestaltung für die Arzneimittel eingegriffen. Durch eine gezielte Verhandlung kann der GKV-Spitzenverband somit bereits in Erstattungsbetragsverhandlungen Einfluss auf die Höhe eines möglichen Festbetrags nehmen.*

*Die direkten Auswirkungen von Erstattungsbetragsverhandlungen bzw. -festsetzungen auf die Höhe von Festbeträgen zeigen sich besonders an der geplanten Festbetragsgruppe. Werden die möglichen Festbeträge simuliert und dabei die Erstattungsbeträge der Arzneimittel zugrunde gelegt, so zeigt sich, dass die Höhe des Festbetrags durch die Packungen und Verordnungen von Efmorococog alfa gebildet wird. Für dieses Arzneimittel wurde jedoch mit dem Erstattungsbetrag der Herstellerabschlag nach § 130a Absatz 1 SGB V abgelöst. Diese Verhandlungsentscheidung wirkt sich in der Berechnung der Festbeträge nun auch auf die anderen Hersteller aus, da für alle anderen Hersteller damit der Festbetrag um 7 % niedriger ausfällt. Durch diese Berechnungsgrundlage würde der Festbetrag entsprechend verzerrt werden. Dies gilt es im Verfahren zu berücksichtigen.*

*Zusammenfassend greift eine doppelte Regulierung durch eine Nutzenbewertung und im Anschluss durch eine Festbetragsgruppenbildung direkt in die Preisgestaltung und den Wettbewerb der Hersteller ein. Arzneimittel mit einem Erstattungsbetrag nach §130b SGBV sind daher aus der Festbetragsgruppenbildung auszuschließen.*

**Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo)** weist auf die mehrfache Preisregulierung bei Faktor-VIII-Produkten hin.

#### Neustrukturierung und Preisregulierung durch GSAV

Seit September 2020 befindet sich der Markt der Hämophilieprodukte in erheblichem Umbruch. Es wurde der Vertriebsweg geändert, ein Preisfestsetzungsverfahren für nicht-AMNOG-geregelte Produkte durchgeführt und anschließend AMNOG-geregelte Präparate neu verhandelt. Insbesondere die Abgabe des Arzneimittels über die Apotheke und nicht, wie in der Vergangenheit, über das behandelte Zentrum hat zu erheblichen Verunsicherungen auf Patientenseite geführt. Auch die Arzneimittelhersteller sind bereits jetzt durch das Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) von den oben genannten Preisregulierungsmaßnahmen stark betroffen.

#### Abschluss von Selektivverträgen

Denn zusätzlich zur ersten Preisregulierung durch das GSAV wurden im Anschluss bilaterale Rabattverträge nach §130a Abs. 8 SGB V geschlossen, die eine weitere Preisregulierung darstellen. Somit ist fraglich, inwieweit die Maßnahme der Bildung einer Festbetragsgruppe aufgrund der bereits bestehenden Rabattverträge überhaupt zu zusätzlichen Einsparungen für die Gesetzlichen Krankenversicherungen führen würde.

#### Festbetragsgruppe als dritte Preisregulierungsmaßnahme und Doppelbelastung von AMNOG Produkten

Die Planung der o.g. Festbetragsgruppe stellt eine dritte Preisregulierungsebene und bestraft AMNOG Produkte in doppelter Weise.

Wir betrachten den Einbezug von Arzneimitteln, für die bereits im AMNOG-Verfahren ein Erstattungsbetrag gemäß §§35a, 130b SGB V verhandelt wurde, als kritisch. Der Erstattungsbetrag wurde im Rahmen des fairen Interessenausgleichs mit dem GKV-Spitzenverband verhandelt und stellt per Definition einen wirtschaftlichen Preis da. Es erschließt sich daher nicht, warum solch ein geeinter oder teilweise per Schiedsstelle festgelegter Preis nun nochmals weiter reguliert werden soll. Durch Zuordnung in eine Festbetragsgruppe würde das gesamte AMNOG-Verfahren ad absurdum geführt werden.

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass eine derartige Mehrfachregulierung weder fair ist, den Preisdruck weiter verschärft und damit eine Gefährdung für die Versorgungssicherheit darstellt.

**Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG (Takeda)** führt aus, dass das Festbetragsystem allein der Ausgabenreduzierung der GKV durch Schaffung von Anreizen an Unternehmen dient, ihre Preise aus Wettbewerbsgründen zu senken (vgl. Becker/Kingreen/Axer, 7. Aufl. 2020, SGB V § 35 Rn. 1). Festbetragsgruppenbildungen sind im Umkehrschluss also nicht zweckmäßig, wenn eine Ausgabenreduzierung und Preisabsenkung bereits auf anderem Wege erfolgt ist. Dies ist für Arzneimittel zur Therapie der Hämophilie durch die Maßnahmen des GSAV (Gesetz zur Sicherheit in der Arzneimittelversorgung vom 9.8.2019) bereits ausreichend geschehen:

Neben der Neuregelung des Vertriebsweges wurde mit dem GSAV eine umfassende Preisanpassung für Hämophilieprodukte durchgeführt (vgl. § 130d SGB V). Es mussten alle Unternehmen ihre tatsächlichen Abgabepreise für alle ihre Produkte dem GKV-Spitzenverband melden. Diese wurden vom GKV-Spitzenverband ausgewertet und mit Angaben der Einzelkrankenkassen plausibilisiert. Als Ergebnis setzte der GKV-Spitzenverband dann den mengengewichteten arithmetischen Mittelwert als Preis für das Produkt fest. Dieses Verfahren wählte der Gesetzgeber ausdrücklich „zur Hebung der Wirtschaftlichkeitsreserven“ (BT-Drs. 19/8753, S. 66). Mit dem Verfahren nach § 130d SGB V konnte eine Absenkung des Preisniveaus von 17

Prozent erzielt werden (Henk, Die Neuordnung der Hämophilie-Versorgung mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung, in: GKV 90 Prozent, Ausgabe 21). Bereits hier wird deutlich, dass für weitere Preissenkungsmaßnahmen kein Raum mehr verbleibt.

Für erstattungsbetragsregulierte Produkte (§ 130b SGB V) erhielt der GKV-Spitzenverband ein Sonderkündigungsrecht, § 130b Abs. 7a SGB V. Von diesem machte der GKV-Spitzenverband vollumfänglich Gebrauch, so dass er für alle diese Produkte einen – auf Basis der bereits nach § 130d SGB V abgesenkten Preise – reduzierten Erstattungsbetrag verhandelt hat. Hiervon waren insbesondere die rekombinanten Produkte betroffen, die nun in einen Festbetrag eingruppiert werden sollen.

Somit wurde mit den Instrumenten des GSAV der Hämophiliemarkt vollumfänglich abdeckt und „Wirtschaftlichkeitsreserven“ zu Gunsten der GKV abgeschöpft.

Neben dem Verfahren nach § 130d SGB V sah das GSAV vor, dass die Krankenkassen (bzw. ihre Verbände), mit den Hämophiliezentren besondere Versorgungsverträge schließen (§ 132i SGB V). Zur Finanzierung dieser Verträge regte der Gesetzgeber an, dass die Krankenkassen Rabattverträge nach § 130a Abs. 8 SGB V schließen sollen (BT-Drs. 19/8753, S. 78).

Hiervon machten die Krankenkassen regen Gebrauch. So liegt zum aktuellen Zeitpunkt die Rabattvertragsabdeckung im Hämophiliemarkt bereits bei ca. 90%.

Es lässt sich festhalten, dass die Instrumente des GSAV und die Rabattverträge nach § 130a Abs. 8 SGB V im Hämophiliemarkt bereits eine erheblich Preissenkung herbeigeführt haben. Für weitere Preissenkungsinstrumente – wie die hier geplante Festbetragsgruppenbildung – bleibt daher kein Raum.

Die **Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)** merkt im Allgemeinen an, dass die von der geplanten Festbetragsgruppe erfassten Arzneimittel bereits ab September 2020 Gegenstand einer vom Gesetzgeber neu gestalteten Preisregulierung gemäß §130b Absatz 7a SGB V waren. Infolge des GSAV führte der GKV-Spitzenverband für diese spezifischen Produkte zur Behandlung von Hämophilie A, welche bereits ein AMNOG-Verfahren durchlaufen hatten, erneute Preisverhandlungen zur Festlegung eines Erstattungsbetrags durch. Die entsprechenden Preisverhandlungen wurden 2021 geführt und zogen umfängliche Preisreduktionen bis einschließlich 2022 und gegebenenfalls auch darüber hinaus nach sich (Preisregulierungsebene 1). In der Folge kam es außerdem zu Abschlüssen von bilateralen Rabattverträgen nach § 130a Abs. 8 SGB V (Preisregulierungsebene 2) für alle von der geplanten Festbetragsgruppe umfassten Wirkstoffe.

Diese Rabattverträge sind im Zusammenhang mit den zwischen Krankenkassen und Behandlungszentren für Hämophilie abgeschlossenen Versorgungsverträgen nach § 132i SGB V zu sehen. Im Rahmen dieser Versorgungsverträge werden den Behandlungszentren Vergütungen für zusätzliche besondere Aufwendungen gezahlt, die in der Versorgung von Hämophiliepatienten entstehen. Ausweislich des Evaluierungsberichtes des BMG vom 3. Juni 2021 sollen mit den Verträgen die Versorgungsstrukturen der Hämophilie-Zentren erhalten werden. Das BMG führt weiter aus, dass über die Rabattverträge die Möglichkeit besteht, Wirtschaftlichkeitsreserven für die hochwertige und spezialisierte Versorgung zu heben (vgl. Evaluierungsbericht des BMG<sup>1</sup>).

Mit der nun angestoßenen Bildung einer neuen Festbetragsgruppe folgt unmittelbar eine neue, dritte Preisregulierungsebene, die in das System aus Rabatt- und Versorgungsverträgen eingreift. Es ist davon auszugehen, dass es in diesem austarierten System zu nachhaltigen Störun-

---

1 Bundesministerium für Gesundheit. Evaluationsbericht des Bundesministeriums für Gesundheit zu der Vertriebswegänderung und den gesetzlichen Folgeänderungen für plasmatisch und gentechnologisch hergestellte Gerinnungsfaktorenzubereitungen zur Behandlung von Hämophilie durch das GSAV. <https://www.bundesrat.de/SharedDocs/drucksachen/2021/0401-0500/491-21.pdf?blob=publicationFile&v=1>, 01. Juni 2021



gen kommt. So sind Auswirkungen auf die Versorgungsstruktur und -qualität von Hämophilie A Patienten nicht auszuschließen, wenn es z. B. durch einen Rückzug der aktuellen Rabattverträge zu einer Absenkung der Vergütung von Behandlungszentren in den Versorgungsverträgen kommt.

Sobi ist daher der Auffassung, dass der G-BA davon absehen sollte, mit den Festbeträgen eine neue Preisregulierungsebene einzuführen.

**Pfizer Pharma GmbH (Pfizer)** wendet ein, dass der G-BA bei der geplanten Festbetragsgruppenbildung nach ihrer Auffassung gesetzeswidrig das ihm eingeräumte Ermessen nicht ausgeübt bzw. dessen gesetzliche Grenzen missachtet hat. Sinn und Zweck des Festbetragsystems ist die Regulierung eines preislich bisher nicht reglementierten Marktes, um Wirtschaftlichkeitsreserven zu heben. Bei rFVIII-Präparaten liegt jedoch aufgrund der Preisabsenkung durch das GSAV (§ 130d SGB V) bereits ein preislich reglementierter Markt vor, der spätestens durch die bestehenden Rabattverträge als wirtschaftlich anzusehen ist. Die Bildung einer Festbetragsgruppe wäre daher eine unverhältnismäßige Über- bzw. Mehrfachregulierung für die rFVIII-Präparate, ohne das erkennbar wäre, dass der G-BA sich mit diesen Punkten auseinandergesetzt hätte.

Die Festbetragsgruppenbildung ist zudem deswegen rechtswidrig, weil es sich bei den einbezogenen Wirkstoffen überwiegend um AMNOG-Arzneimittel handelt, die bereits mit einem Erstattungsbetrag preislich reguliert wurden. Die Einbeziehung derartiger Präparate in eine Festbetragsgruppe ist bereits deswegen sinnwidrig, weil die Festbeträge darauf abzielen, Wirtschaftlichkeitsreserven eines preislich bisher nicht reglementierten Marktes zu heben. Daran fehlt es hier jedoch ganz überwiegend. Zudem fehlt es vor allem an einer hinreichenden Rechtsgrundlage, mit dem Instrument des Festbetrags bereits durch Erstattungsbetrag geregelte Arzneimittel nachträglich nochmals in ihrem Preis zu regulieren.

#### Ermessensfehler bei Bildung der Festbetragsgruppe

Bei der Bildung einer Festbetragsgruppe nach § 35 Abs. 1 SGB V handelt es sich um eine Ermessensentscheidung. Der G-BA muss sein Ermessen pflichtgemäß ausüben und dabei insbesondere die rechtlichen Grenzen des Ermessens beachten. Sinn und Zweck des Festbetragsystems ist die Regulierung eines preislich bisher nicht reglementierten Marktes, um Wirtschaftlichkeitsreserven zu heben. Der G-BA muss daher bei der Gruppenbildung erwägen, ob und inwieweit die in Aussicht genommene Festbetragsgruppe dazu geeignet ist, relevante Wirtschaftlichkeitsreserven im GKV-System zu erschließen, ohne die Versorgung zu gefährden.

Unter diesen Gesichtspunkten halten wir die Gruppenbildung für ermessensfehlerhaft: Mit der nun angestoßenen Bildung einer neuen Festbetragsgruppe folgt unmittelbar nach Abschluss der erst kürzlich angepassten Preise im Rahmen des durch das GSAV eingeführten § 130d SGB V sowie den danach erfolgten Abschlüssen von bilateralen Rabattverträgen nach § 130a Abs. 8 SGB V ein weiterer Regulierungsschritt. Das ist eine deutliche Über- bzw. Mehrfachregulierung für die rFVIII-Präparate, ohne das erkennbar wäre, dass der G-BA sich mit diesen Punkten auseinandergesetzt hätte. Bei rFVIII-Präparaten liegt aufgrund der Umsetzung des GSAV bereits ein preislich reglementierter Markt vor, der spätestens durch die bestehenden Rabattverträge als wirtschaftlich anzusehen ist.

Dazu im Einzelnen:

#### Vorrangige Preisregulierung durch das GSAV

Vor der Vertriebswegänderung durch das GSAV zum 1. September 2020 konnten Blutgerinnungsfaktoren zur Behandlung der Hämophilie A im Direktvertrieb von pharmazeutischen Unternehmen an Hämophiliezentren abgegeben werden. Es galten insofern Ausnahmen vom Apothekenvertriebsweg gemäß § 47 AMG. Damit einher ging die Befreiung von der AMPPreisV,

so dass zwischen Unternehmen und Zentren individuelle Preise vereinbart wurden, die von den in der Lauer-Taxe aufgeführten Herstellerabgabepreisen abweichen konnten.

Das GSAV führte bekanntlich zum einen zu einer Änderung des Vertriebswegs: Seit 1. September 2020 müssen auch Blutgerinnungsfaktoren über die Apotheken abgegeben werden. Zum anderen wurden gleichzeitig die Preise der Produkte reguliert: Gemäß § 130d Abs. 1 SGB V waren die Unternehmen verpflichtet, die „Preise, die für die Jahre 2017 und 2018 bei der Direktabgabe [...] tatsächlich vereinbart worden sind“ an den GKV-Spitzenverband zu melden. Nach einer Plausibilitätsprüfung durch den GKV-Spitzenverband mussten die Unternehmen sodann als neuen „Herstellerabgabepreis einen mengengewichteten arithmetischen Mittelwert“ aus den tatsächlich vereinbarten Preisen an die IFA GmbH melden. Diese neuen Herstellerabgabepreise gelten seit 1. September 2020 und fallen nunmehr unter die AMPPreisV. Dabei ist es regulierungsrechtlich zu einem Mischpreis gekommen, bei dem insbesondere die hohen Rabatte für die Inhibitorbehandlung mit Blutgerinnungsfaktoren aufgrund der höheren Mengenbedarfe einbezogen wurden. Denn aufgrund der Tatsache, dass Inhibitoren mit extrem hohen Mengen an rFVIII-Präparaten behandelt werden, wurden vor Inkrafttreten des GSAV für Inhibitorbehandlungen besondere – besonders niedrige – Preise zwischen den pharmazeutischen Unternehmen und den Hämophiliezentren vereinbart. Diese besonders niedrigen Preise wurden dann im Rahmen der Preisermittlung des GSAV Teil der Preisbildung und führten zu dem niedrigeren Mischpreis.

Die neuen Herstellerabgabepreise für die von der Festbetragsgruppe betroffenen rFVIII liegen über 30% unter den Preisen vor dem 1. September 2020 (gewichteter Durchschnittswert auf Basis der laut hiesigem G-BA-Beschluss abgerechneten Mengen). Bereits deswegen erscheint es ermessensfehlerhaft, wenn der G-BA zum jetzigen Zeitpunkt und in unmittelbarer zeitlicher Abfolge abermals ein Preisregulierungsinstrument einsetzen möchte, um – freilich nur noch fiktiv unterstellte – Einsparreserven in diesem Marktsegment zu realisieren.

Bei der Bildung der Festbetragsgruppe käme es darüber hinaus zu einer widersprüchlichen Doppelverwertung gleicher Preisparameter: Wie beschrieben, haben die pharmazeutischen Unternehmer im Jahr 2019 gemäß § 130d Abs. 1 SGB V die „bei der Direktabgabe [...] tatsächlich vereinbarten“ Preise der rFVIII-Produkte aus den Jahren 2017 und 2018 an den GKV-Spitzenverband gemeldet. Auf dieser Basis wurden je Produkt die neuen Herstellerabgabepreise ab dem 1. September 2020 ermittelt und festgelegt. Nun würde im Rahmen des Festbetragsverfahrens der so auf Basis von Daten aus 2017 und 2018 ermittelte Preis des unteren Drittels der Festbetragsgruppe wiederum für alle Produkte in der Festbetragsgruppe nochmals verwertet werden.

Im Übrigen war im Rahmen des GSAV seitens der Regierungsfractionen angekündigt worden, die Auswirkungen der gesetzlichen Änderungen zunächst zu beobachten und sodann zu bewerten.<sup>2</sup> Diese Beobachtung und Bewertung der erfolgten Änderungen sollte aus unserer Sicht bis mindestens bis Ende 2023 fortgeführt werden. Die Einführung einer Festbetragsgruppe während der Beobachtung und Bewertung der Folgen des GSAV ist kontraproduktiv.

#### Gewährleistung der Wirtschaftlichkeit durch Rabattverträge

Die Bildung der Festbetragsgruppe liefert zudem auch keinen Beitrag zur Wirtschaftlichkeit der Arzneimittelversorgung. Für unser Originalprodukt ReFacto AF® mit dem Wirkstoff Moroctocog alfa sowie für die anderen in die Gruppe einbezogenen Wirkstoffe ist der GKV-Markt durch Rabattverträge geregelt. In der Konsequenz bedeutet dies, dass kein Einsparpotenzial durch die Implementierung einer Festbetragsgruppe besteht. Durch die Etablierung einer Fest-

---

<sup>2</sup> Deutscher Bundestag, Beschlussempfehlung und Bericht des Ausschusses für Gesundheit zu dem Gesetzentwurf der Bundesregierung – Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung vom 05. Juni 2019, <https://dserver.bundestag.de/btd/19/106/1910681.pdf> [Zugriff: 6. Juni 2023]

*betragungsgruppe sind hingegen keine Änderungen in Bezug auf die den jeweiligen Krankenkassen entstehenden Nettokosten zu erwarten.*

*Von den Gerichten wurde mehrfach bestätigt, dass die Krankenkassen in Rabattverträgen die Preisgünstigkeit vertraglich konkretisieren und das Wirtschaftlichkeitsgebot umsetzen (vgl. LG Hamburg, Urteil vom 05. Mai 2011, Az.: 327 O 106/11; LG Frankfurt am Main, Urteil vom 19. Februar 2014, Az.: 2-06 O 354/13; Sozialgericht für das Saarland, Urteil vom 18. Juli 2014, Az.: S 1 KR 343/11).<sup>3,4,5</sup> Die besondere Bedeutung der Rabattverträge für die Gewährleistung der Wirtschaftlichkeit hat der G-BA kürzlich selbst ausdrücklich anerkannt. In § 40a Abs. 1 und 2 seiner Arzneimittel-Richtlinie wurde im Zusammenhang mit Biologika bestimmt, dass als preisgünstige Arzneimittel vorrangig solche Arzneimittel gelten, für die eine Rabattvereinbarung nach § 130a Abs. 8 SGB V vorliegt. Die Festbeträge für Biologika werden demgegenüber vom G-BA nicht als Garant der Wirtschaftlichkeit aufgeführt oder auch nur erwogen. Dadurch bestätigt der G-BA das allgemeine Prinzip, dass vorrangig der Rabattvertrag das geeignete Mittel zur Realisierung von Wirtschaftlichkeitsreserven ist.*

*Umgekehrt bedeutet dies, dass in den Fällen, in denen eine hohe Rabattvertragsabdeckung existiert, der Festbetrag kein geeignetes Wirtschaftlichkeitsinstrument mehr ist. Diese Bewertung erscheint umso überzeugender, da sowohl die Festbetragsgruppenbildung als auch die Rabattvertragssteuerung durch § 40a Teil der Arzneimittel-Richtlinie sind. Ein konsistentes Nebeneinander des in § 40a der Arzneimittel-Richtlinie zum Ausdruck kommenden Rechtsgedankens (Gewährleistung der Wirtschaftlichkeit durch Rabattvertrag) und der Festbetragsgruppenbildung lässt sich nur dadurch erreichen, dass von der Festbetragsgruppe Abstand genommen wird, wenn die Wirtschaftlichkeit durch eine hohe Rabattvertragsabdeckung bereits ausreichend gewährleistet ist. Dies ist für unser Originalprodukt ReFacto AF® mit dem Wirkstoff Moroctocog alfa sowie für die anderen in die Gruppe einbezogenen Wirkstoffe der Fall. Somit steht die Bildung einer Festbetragsgruppe im Widerspruch zu Regelungsprinzipien der Arzneimittel-Richtlinie des G-BA.*

#### Fehlende Rechtsgrundlage für Eingruppierung von AMNOG-Arzneimitteln

*Bei den in die Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffen handelt es sich bis auf zwei Ausnahmen um solche Wirkstoffe, die im AMNOG-Verfahren bewertet und mit einem Erstattungsbetrag in ihrem Preis reguliert wurden. Dieser Erstattungsbetrag ist ein wirtschaftlicher Preis im GKV-System, der nach § 78 Abs. 3a AMG einen bundesweit geltenden Höchstabgabepreis darstellt. Die Einbeziehung derartiger Präparate in eine Festbetragsgruppe ist daher bereits deswegen sinnwidrig, weil die Festbeträge darauf abzielen, Wirtschaftlichkeitsreserven eines preislich bisher nicht reglementierten Marktes zu heben. Es fehlt jedoch vor allem an einer ausreichenden Rechtsgrundlage, mit dem Instrument des Festbetrags bereits durch Erstattungsbetrag geregelte Arzneimittel nachträglich nochmals in ihrem Preis zu regulieren.*

*Die Einführung des § 35 SGB V zum 1. Januar 1989 war die Antwort auf nicht reglementierte Arzneimittelpreise. Mangels funktionierenden Wettbewerbs gab es für die Hersteller keinen Grund, ihre frei bestimmbaren Preise zu senken. Wegen des damit verbundenen erheblichen Preisabsenkungspotentials sah es der Gesetzgeber als (noch) vertretbar an, mit Festbeträgen das Leistungsrecht der GKV-Versicherten zu begrenzen, um Anreize für eine preisorientierte Nachfrage und Preiswettbewerb auf Angebotsseite zu generieren. Die Grundannahme war, dass bei hinreichender Vergleichbarkeit der Arzneimittel in den Gruppen die Preiselastizität eines unregulierten Marktes im Allgemeinen eine aufzahlungsfreie Versorgung der GKV-Versicherten bei gleichbleibender Qualität gewährleisten würde.*

---

3 Landgericht Hamburg, Urteil vom 5. Mai 2011 – 327 O 106/11

4 Landgericht Frankfurt am Main, Urteil vom 19. Februar 2014 – 2-06 O 354/13

5 Sozialgericht für das Saarland

Urteil vom 18. Juli 2014 – S 1 KR 343/11

*Dass das Festbetragsystem dagegen dazu verwendet werden könnte, das Leistungsrecht der GKV-Versicherten auch bei Arzneimitteln zu begrenzen, bei denen in einem nutzenorientierten Regulierungsverfahren bereits ein angemessener Preis zur Konkretisierung des Wirtschaftlichkeitsgebotes festgelegt wurde, war weder intendiert noch vorhersehbar. Es widerspräche im Übrigen den grundlegenden normativen Weichenstellungen des Festbetragsystems, denen es nicht um eine angemessene Bepreisung von innovativen Arzneimitteln, sondern um die mechanistische Herabsetzung überhöhter Arzneimittelpreise in einem unregulierten Markt geht.*

*Ebenso wenig würde eine nachträgliche Festbetragsregulierung der Eigenlogik sowie dem Systemzweck des zum 1. Januar 2011 eingeführten AMNOG-Systems entsprechen. Hiermit hat der Gesetzgeber für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen ein spezielles Regime geschaffen, das zur Konkretisierung des Wirtschaftlichkeitsgebots eine nutzenorientierte Preisregulierung vorsieht. Es handelt sich um ein Instrument des Leistungserbringungsrechts, das einen angemessenen Erstattungsbetrag für ein Arzneimittel in einem auf Interessenausgleich zwischen der Solidargemeinschaft und dem pharmazeutischen Unternehmen angelegten konsensualen Verfahren anhand des festgestellten Zusatznutzens festlegt.*

*Sowohl die bei der Nutzenbewertung getroffenen untergesetzlichen Festlegungen als auch die dem vereinbarten Erstattungsbetrag zugrunde liegenden preisstrukturellen Bedingungen sind nicht darauf angelegt, in das Festbetragsystem „übersetzt“ oder gar in diesem System rückgängig gemacht zu werden. Daher müsste durch den Gesetzgeber zunächst ein Rechtsrahmen geschaffen werden, der die wesentlichen Fragen der nachträglichen Einbeziehung von AMNOG-Wirkstoffen in neu gebildete Festbetragsgruppen regelt und die dargestellten Probleme auflöst. An einem solchen Regelwerk fehlt es. Die dem G-BA eingeräumte untergesetzliche Normsetzungsbefugnis ist in ihrer Reichweite jedoch notwendig begrenzt und beschränkt sich auf diejenigen Anwendungsfälle, die nach Inhalt, Zweck und Ausmaß hinreichend „normdicht“ vom Gesetzgeber vorgezeichnet wurden. Andernfalls fehlt es an der demokratischen Legitimation des G-BA (vgl. BVerfG, Beschluss vom 10. November 2015, Az.: 1 BVR 2056/12). Dies hat das Bundessozialgericht erst kürzlich in seinem Regadenoson-Urteil noch einmal unterstrichen (BSG, Urteil vom 22. Februar 2023, Az.: B 3 KR 14/21 R).*

## **Bewertung**

Die Stellungnehmenden sehen vor dem Hintergrund der erfolgten Bewertung einzelner in die Festbetragsgruppen eingeführter Wirkstoffe nach § 35a SGB V, der mit dem GSAV eingeführten Preisregulierung der Arzneimittel zur Behandlung der Hämophilie und die in der Folge geschlossenen Rabattverträge durch die Festbetragsgruppenbildung eine Mehrfachregulierung und sprechen sich vor diesem Hintergrund gegen die Festbetragsgruppenbildung aus. Sie wenden ein, dass die Festbetragsgruppenbildung nicht angemessen, nicht erforderlich und ermessensfehlerhaft erfolgt sei.

Nach § 35 Absatz 5 SGB V sind Festbeträge so festzusetzen, dass sie im Allgemeinen eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche sowie in der Qualität gesicherte Versorgung gewährleisten. Sie haben Wirtschaftlichkeitsreserven auszuschöpfen, sollen einen wirksamen Preiswettbewerb auslösen und haben sich deshalb an möglichst preisgünstigen Versorgungsmöglichkeiten auszurichten; soweit wie möglich ist eine für die Therapie hinreichende Arzneimittelauswahl sicherzustellen.

Zeitpunkt, Zuschnitt und Auswahl der Festbetragsgruppenbildung liegen im Gestaltungsspielraum des Gemeinsamen Bundesausschusses (BSG, Urt. v. 01.03.2011, Az. B 1 KR 10/10 R, Rn. 38). Dabei erachtet der Gemeinsame Bundesausschuss die Festbetragsgruppenbildung als Instrument, insbesondere zur weitergehenden Förderung des Wettbewerbs zum jetzigen Zeitpunkt als sachangemessen. Es gibt keine Mindesteinsparungen, die mit einer Festbetragsgruppenbildung erreicht werden müssen.

### Einbeziehung von nach § 35a SGB V bewerteten Arzneimitteln in die Festbetragsgruppe

Den Einwänden kann nicht gefolgt werden. Die Instrumente des § 35 und § 35a SGB V stehen nicht in einem Exklusivitätsverhältnis zueinander. Vielmehr sieht der Gesetzgeber mit § 35a Absatz 4 SGB V die Einbeziehung mit Festbetragsarzneimitteln pharmakologisch-therapeutisch vergleichbarer Wirkstoffe für den Fall, dass in der frühen Nutzenbewertung keine therapeutische Verbesserung festgestellt werden konnte, ausdrücklich vor.

Grundsätzlich ist dabei auch keine Unterscheidung dahingehend geboten, ob zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens eines neuen Wirkstoffes dieser mit in einer Festbetragsgruppe zusammengefassten Wirkstoffen pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar ist oder zu einem späteren Zeitpunkt eine Festbetragsgruppenbildung unter Einbeziehung eines mit den weiteren Wirkstoffen pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren neuen Wirkstoffes erfolgt. Nach 5. Kapitel § 21 Nr. 3 VerfO prüft der G-BA, ob eine Bildung einer Festbetragsgruppe nach § 35 Absatz 1 Satz 2 Nr. 2 oder Nr. 3 SGB V und 4. Kapitel §§ 19 ff. VerfO möglich ist. Eine solche Prüfung ist hier mit dem Ergebnis einer Festbetragsgruppenbildung „Blutgerinnungsfaktor VIII, rekombinant, Gruppe 1“ in Stufe 2 erfolgt.

Auch der Gesetzgeber geht mit den Regelungen zur Kündigung von Erstattungsbeträgen nach § 130b Absatz 7 Sätze 3 und 4 SGB V von der Möglichkeit eines erst nach der Vereinbarung eines Erstattungsbetrages in Kraft tretenden Festbetrags aus. Demnach ist auch nicht unklar, in welchem Verhältnis Erstattungsbetrag und Festbetrag zueinanderstehen. Vielmehr ersetzt der Festbetrag nach Kündigung einen Erstattungsbetrag mit der Folge einer grundsätzlichen freien Preisbildung durch den pharmazeutischen Unternehmer bei Geltung der Erstattungshöchstgrenze durch den festgesetzten Festbetrag. Zu einer „Doppelgeltung“ kommt es insofern nicht. Insofern bedarf es keiner weiteren gesetzlichen Regelungen.

Ausgehend hiervon mangelt es auch nicht an einer hinreichenden gesetzlichen Anleitung, um Damoctocog alfa pegol, Efmoroctocog alfa, Lonoctocog alfa, Rurioctocog alfa pegol, Simoctocog alf, Turoctocog alfa und Turoctocog alfa pegol in die Festbetragsgruppe „Blutgerinnungsfaktor VIII, rekombinant, Gruppe 1“ einzuordnen. Die (gesetzliche) Anleitung des G-BA zu den Voraussetzungen einer Festbetragsgruppenbildung unter den spezifischen Voraussetzungen des § 35 SGB V ist nach ständiger Rechtsprechung engmaschig mit der Folge, dass an der Verfassungsgemäßheit der Rechtssetzung in der Arzneimittel-Richtlinie auf Grundlage des § 35 SGB V auch unter Berücksichtigung der Vorgaben des Bundesverfassungsgerichts mit Beschluss vom 10. November 2015 – 1 BvR 2056/12 kein Zweifel bleibt (zuletzt BSG, Urt. v. 3. Mai 2018 – B 3 KR 7/17 R).

Daran ändert die Tatsache, dass derselbe Wirkstoff vorgängig eine frühe Nutzenbewertung im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß § 35a SGB V durchlaufen hat, grundsätzlich nichts. Die gesetzlichen Voraussetzungen zur Festbetragsgruppenbildung gelten uneingeschränkt auch für Wirkstoffe, die gleichzeitig die Definition eines neuen Wirkstoffes gemäß § 35a SGB V erfüllen. Eine Bereichsausnahme für neue Wirkstoffe im Rahmen des Anwendungsgebietes des § 35 SGB V ergibt sich weder aus Wortlaut noch aus Systematik und schließlich auch nicht aus Sinn und Zweck der frühen Nutzenbewertung und Festbetragsgruppenbildung. Vielmehr ist auch im Rahmen des § 35a SGB V bei Arzneimitteln, die pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar mit Festbetragsarzneimitteln sind, der medizinische Zusatznutzen nach den inhaltlichen Vorgaben des § 35 Absatz 1b Satz 1 bis 5 SGB V nachzuweisen und dementsprechend vom G-BA zu prüfen. Der Gesetzgeber hat vor dem Hintergrund der frühen Nutzenbewertung und einer darauf gründenden Erstattungsbetragsvereinbarung lediglich keine Notwendigkeit mehr gesehen, Festbetragsgruppen unter der Vorgabe des § 35a Absatz 1a SGB V a.F. für ausschließlich patentgeschützte Arzneimittel zu bilden (BT-Drucks. 18/10208, S. 26). Die Möglichkeit zur Festbetragsgruppenbildung unter Einschluss auch patentgeschützter Arzneimittel, wenn der erste Vertreter dieser Wirkstoffgruppe außer Patent ist, bleibt hiervon jedoch unberührt.

Nach der Festbetragsgruppenbildung unterliegen die Wirkstoffe Damoctocog alfa pegol, Efmoroctocog alfa, Lonoctocog alfa, Rurioctocog alfa pegol, Simoctocog alfa, Turoctocog alfa und Turoctocog alfa pegol dem Regelungsregime nach § 35 SGB V. Vor diesem Hintergrund entfällt auch z. B. bei der Zulassung dieser Wirkstoffe für neue Anwendungsgebiete die Pflicht zum Einreichen eines Dossiers nach § 35a.

Die Seitens einer Stellungnehmerin angesprochene Einbindung des GKV-Spitzenverbands sowohl bei der Durchführung von Erstattungsbetragsverhandlungen als auch bei der Bildung von Festbetragsgruppen entspricht den Vorgaben des SGB V und steht der Festbetragsgruppenbildung nicht entgegen.

Inwiefern im Zuge der Vereinbarung eines Erstattungsbetrages nach § 130b Absatz 1 SGB V Herstellerabschläge abgelöst werden, wird bei der Festbetragsgruppenbildung nicht berücksichtigt. Im Weiteren ist die Festbetragsfestsetzung nicht Gegenstand des vorliegenden Stellungnahmeverfahrens, sondern schließt sich in einem weiteren Verfahrensschritt im Verantwortungsbereich des GKV-Spitzenverband an.

#### Zur Preisregulierung durch das GSAV

Mit dem GSAV wurden nach einem speziellem Verfahren Arzneimittel zur Hämophiliebehandlung der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) unterworfen und damit die bis dahin bestehende Sonderbehandlung dieser Arzneimittel beendet. Auch wenn es, wie von den Stellungnehmenden ausgeführt, in diesem Verfahren zu einer Neuordnung des Preisgefüges gekommen ist, steht die Neureglung durch das GSAV der Festbetragsgruppenbildung nicht entgegen.

Das BMG hat dem Bundesrat sechs Monate nach Inkrafttreten der Regelungen zur Hämophilie-Versorgung einen Evaluationsbericht übermitteln. Nach diesem Evaluationsbericht (Bundesrat Drucksache 491/21)<sup>6</sup> wird die Qualität der Versorgung der Hämophilie-Patienten mit Blick auf die Änderung des Vertriebswegs gleichbleibend gut beschrieben. Es wird berichtet, dass es durch die Änderung der Preisgestaltung nicht zu Marktaustritten gekommen ist. Das Thema der Festbetragsgruppen wurde ebenfalls in dem Evaluationsbericht aufgegriffen: „Es bestehen nun die Rahmenbedingungen, um das kostendämpfende Instrument der Festbetragsgruppen auch in diesem Therapiebereich anwenden zu können“ (S. 18, Bundesrat Drucksache 491/21).

#### Rabattverträge

Die Prüfung, ob eine Festbetragsgruppe gebildet werden kann, erfolgt unabhängig von Rabattverträgen zwischen pharmazeutischen Unternehmen und Krankenkassen. Im Rahmen der Festbetragsregelung werden Wirtschaftlichkeitsreserven auf der Gruppenebene und nicht produktspezifisch realisiert. Dabei dient die Festbetragsfestsetzung einer für die Versicherten allgemeinverbindlichen Festlegung von Erstattungshöchstgrenzen. Rabattverträge sind demzufolge als weiteres Element zur Schöpfung von Wirtschaftlichkeitsreserven neben einer Festbetragsregelung möglich, zumal über Rabattverträge sowohl zeitlich als auch aufgrund der Diversität inhaltlich keine gleichermaßen vollständige Abdeckung des relevanten Marktes erfolgen kann.

Es wird eingewendet, dass der G-BA in seiner Regelung zu Hinweisen für die ärztliche Verordnung zur Umstellung von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln nach § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V in § 40a AM-RL mit Blick auf die Gewährleistung von Wirtschaftlichkeit nur Bezug auf Rabattverträge und nicht auf Festbetragsgruppenbildung nehme. In

---

<sup>6</sup> Evaluationsbericht des Bundesministeriums für Gesundheit zu der Vertriebswegänderung und den gesetzlichen Folgeänderungen für plasmatisch und gentechnologisch hergestellte Gerinnungsfaktorenzubereitungen zur Behandlung von Hämophilie durch das Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) vom 9. August 2019. Bundesrat Drucksache 491/21 vom 03.06.2021

§ 40a AM-RL wird auf die produktspezifische Wirtschaftlichkeit Bezug genommen und festgelegt, wann ein Vergleich der Arzneimittelkosten bei Verordnung entsprechender Arzneimittel nicht erforderlich ist. Festbetragsgruppen sollen unabhängig von Rabattverträgen einen wirksamen Preiswettbewerb auslösen. Die Regelung in § 40a Absatz 2 AM-RL steht der vorgesehenen Festbetragsgruppenbildung nicht entgegen.

Zur Versorgungssicherheit siehe Bewertung 2. Einwand.

Zu Unterschieden zwischen den in die Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffen siehe Bewertung 3. Einwand.

## 2. Einwand: Versorgungssicherheit

*Dem BAH kommen vor dem Hintergrund der aktuell zurecht geführten Debatte über die Frage, wie können Lieferketten und Arzneimittelversorgung resilienter gemacht werden, Zweifel auf, ob angesichts der betroffenen Patientengruppe und der anspruchsvollen Herstellung rekombinanter Faktorpräparate (beachte: kein Erfordernis von Blutspenden) sowie ihrem therapeutischen Stellenwert, auch gegenüber den plasmatischen Faktor-VIII-Präparaten, die Bildung einer neuen Festbetragsgruppe erforderlich oder angemessen ist.*

*Aus Sicht des BAH sollte aufgrund der aktuell geführten Diskussion zur Verbesserung der Resilienz in der Arzneimittelversorgung und der Bemühungen um bessere, auskömmliche Rahmenbedingungen in Deutschland für innovative Arzneimittelentwicklung und -herstellung die Neubildung einer Festbetragsgruppe für rekombinante Faktor-VIII-Arzneimittel und damit die Etablierung einer weiteren sozialrechtlichen Regulierung dieser Arzneimittelproduktgruppe nicht erfolgen.*

*Gemäß § 35 SGB V sind Festbeträge so festzusetzen, dass sie im Allgemeinen eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche sowie in der Qualität gesicherte Versorgung gewährleisten. Sie haben Wirtschaftlichkeitsreserven auszuschöpfen, sollen einen wirksamen Preiswettbewerb auslösen und haben sich deshalb an möglichst preisgünstigen Versorgungsmöglichkeiten auszurichten; so weit wie möglich ist eine für die Therapie hinreichende Arzneimittelauswahl sicherzustellen. Dies hat nicht nur der GKV-Spitzenverband bei der Festsetzung der Festbeträge zu beachten (§ 35 Absatz 5 Satz 2 SGB V), sondern auch der G-BA muss mögliche Therapieeinschränkungen bereits bei der Gruppenbildung berücksichtigen (§ 35 Absatz 1 Satz 5 SGB V).*

*Der BPI führt aus, dass die Substitutionstherapie mit Faktor-VIII-Präparaten für die Patienten eine lebenswichtige Behandlung darstellt, die eine kontinuierliche Verfügbarkeit dieser Arzneimittel erfordert. Um valide prognostizieren zu können, ob die Versorgung mit Faktor-VIII-Präparaten auch nach der Festbetragsregelung gesichert ist, wäre zunächst das Festbetragsverfahren für die plasmatischen Faktor VIII-Produkte (Verfahren 2021-8) mit einer Festbetragsfestsetzung abzuschließen und abzuwarten, ob hier alle Arzneimittel weiter für die Patienten aufzahlungsfrei zur Verfügung stehen. Denn ansonsten könnte hier auch nicht sicher auf ein plasmatisches Faktor-VIII-Präparat ausgewichen werden.*

*Laut vfa ist die geplante Festbetragsgruppenbildung und spätere Festbetragsfestsetzung für Faktor-VIII-Produkte auch unter Versorgungsaspekten fragwürdig, denn die Sicherstellung der Versorgung von Hämophilie-Patient:innen ist zunehmend in Gefahr.*

*Für die beabsichtigte Festbetragsgruppe kommt hinzu, dass es hier nur wenige Anbieter im Markt gibt. Lieferengpässe, wie sie derzeit insbesondere bei Kinderfiebersäften im Zentrum der Aufmerksamkeit stehen, sollten bei rekombinanten Faktor-VIII-Produkten vor dem Hintergrund der besonderen, lebenswichtigen Bedeutung dieser Therapie bei der chronischen Prophylaxe der Hämophilie A-Patient:innen dringend vermieden werden.*

*In diesem Zusammenhang ist grundsätzlich festzuhalten, dass rekombinante Faktor-VIII-Produkte durch ihre innovativen, biotechnologischen Herstellungsprozesse, die unabhängig von Blutspenden sind, gegenüber den plasmatischen Faktor-VIII-Produkten sowohl im Hinblick auf die Verfügbarkeit als auch bezogen auf das Infektionsrisiko im Vorteil sind. Diese beschriebenen Unterschiede sind für die Therapie der Hämophilie A-Patient:innen bedeutsam und stehen daher einer Festbetragsgruppenbildung für diese Produkte entgegen.*

*Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) gehören Faktor-VIII-Produkte zu den versorgungsrelevanten „Essential Medicines“, die für viele Menschen überlebenswichtig sind. Die Herstellung dieser Produkte ist allerdings hochkomplex und erfordert eine lange Produktionsvorlaufzeit. Deshalb werden Versorgungsengpässe erst nach 7-12 Monaten sichtbar. Daher besteht eine hohe Gefahr, dass der Mangel an Rohstoffen nicht nur zu temporären Lieferengpässen, sondern zu Beeinträchtigungen und Engpässen in der Versorgung der Hämophilie-Patient:innen führen wird.*

*Im Sinne einer bedarfsgerechten, zuverlässigen und den medizinischen Fortschritt berücksichtigenden Versorgung ist es deshalb notwendig, günstige Bedingungen zu schaffen und diese nicht durch zusätzliche Regulierung zu verschlechtern.*

*Planungssicherheit ist auch für die Herstellung von rekombinanten Faktor-VIII-Produkten besonders wichtig, sie wird jedoch durch die beabsichtigte Festbetragsgruppenbildung konterkariert: Die Herstellung von rekombinanten Faktor-VIII-Produkten ist aufgrund der Komplexität kostenintensiver als bei der Produktion von Arzneimitteln mit chemisch definierten Wirkstoffen und die Rohstoffbeschaffung verteuert sich zunehmend.*

**Bayer** weist darauf hin, dass die außerordentliche Bedeutung der Produkte in der Versorgung der Hämophilie A-Patienten zwingend erfordert, jegliche Risiken für Lieferengpässe zu verhindern.

*[Des Weiteren sollten] Lieferengpässe, wie sie derzeit unter anderem bei Kinderfiebersäften auftreten, bei rekombinanten FVIII-Produkten vor dem Hintergrund der besonderen, lebenswichtigen Bedeutung dieser Therapie bei der chronischen Prophylaxe der Hämophilie A-Patienten [sollten] dringend vermieden werden. In diesem Zusammenhang ist grundsätzlich festzuhalten, dass rekombinante FVIII-Produkte durch ihre innovativen, biotechnologischen Herstellungsprozesse, die unabhängig von Blutspenden sind, gegenüber den plasmatischen FVIII-Produkten sowohl im Hinblick auf die Verfügbarkeit als auch das Infektionsrisiko im Vorteil sind. Diese beschriebenen Unterschiede sind für die Therapie der Hämophilie A-Patienten bedeutsam und stehen daher einer Festbetragsgruppenbildung für diese Produkte entgegen.*

*Im Rahmen der mündlichen Anhörung führt Bayer ergänzend aus, dass die Sicherstellung der Versorgung durch den Ukraine-Krieg sowie den Nahostkonflikt erschwert ist.*

**Novo** führt aus, dass laut der Gesundheitsorganisation WHO Faktor VIII Produkte zu den versorgungsrelevanten „Essential Medicines“ gehören, die für viele Patienten überlebenswichtig sind und deren Versorgung essenziell ist. Festbeträge haben das Ziel, eine Preisobergrenze festzusetzen. Für Produkte oberhalb des Festbetrags muss der Patient entweder eine Aufzahlung leisten oder der Hersteller reduziert seinen Preis. Die vergangenen Festbetragsverfahren haben gezeigt, dass Hersteller im Regelfall die Preise absenken. Die Corona-Pandemie hat klar vor Augen geführt, welche Gefahr eine Preiserosion mit sich bringt. Arzneimittel können nicht mehr zu wirtschaftlich auskömmlichen Preisen in Deutschland vertrieben werden. Bereits im Koalitionsvertrag ist festgehalten

*„Wir stellen die Versorgung mit innovativen Arzneimitteln und Impfstoffen sicher. Die Engpässe in der Versorgung bekämpfen wir entschieden. Wir ergreifen Maßnahmen, um die Herstellung von Arzneimitteln inklusive der Wirk- und Hilfsstoffproduktion nach Deutschland oder in die EU zurückzuverlagern.“<sup>45</sup>*



*Die vom G-BA geplante Festbetragsgruppenbildung Blutgerinnungsfaktor VIII, rekombinant gefährdet maßgeblich die Sicherstellung der Lieferfähigkeit und Verfügbarkeit von Arzneimitteln in Deutschland. Die der Festbetragsgruppenbildung folgende Festbetragsfestsetzung erhöht massiv das Risiko, dass die Arzneimittelhersteller der rekombinanten Faktor VIII Produkte ihre Blutgerinnungsfaktoren in Deutschland vom Markt nehmen, weil sie nicht mehr wirtschaftlich vertrieben werden können.*

**Takeda** wendet ein, dass die Bildung einer Festbetragsgruppe zudem die Versorgung mit Hämophilieprodukten gefährdet. Wie in anderen Bereichen des Arzneimittelmarktes in den letzten Jahren verstärkt zu beobachten ist, kann eine Überregulierung zu Marktkonzentrationen und damit zu erhöhter Anfälligkeit für Lieferprobleme führen (BT-Drs. 20/6871, S. 18f.)

Wie zuvor beschrieben, zielen bereits zahlreiche Preisregulierungsmechanismen auf den Hämophiliemarkt. Ein Festbetragsgruppe für rekombinante Faktorprodukte würde die Situation für die pharmazeutischen Unternehmen weiter verschärfen.

In der Hämophilie allgemein ist eine Vielfalt an Anbietern von hoher Bedeutung. Jedoch darf eine Festbetragsgruppenbildung eben nicht dazu führen, dass die notwendige Versorgung mit den betroffenen Produkten ausgeschlossen wird. Dabei ist es die Aufgabe der Selbstverwaltung, dass sich Festbeträge an Marktrealitäten richten (BSG 3.5.2018 – B 3 KR 9/16 R Rn. 27; BSG 3.5.2018 – B 3 KR 10/17 R Rn. 29). Daher betont das Bundessozialgericht, dass eine Stärkung des Wettbewerbs nur gelingen kann, wenn die Herstellung von Arzneimitteln zum Festbetrag für den pharmazeutischen Unternehmer wirtschaftlich ist und nicht zu unerwünschten Marktabgängen und weitgehendem Rückzug von Anbietern führt (BSG 3.5.2018 – B 3 KR 9/16 R Rn. 27). Gerade dies ist hier aber zu befürchten, da – wie zuvor beschrieben – das Einsparpotential durch die Maßnahmen im GSAV bereits ausgeschöpft ist.

## **Bewertung**

Die Stellungnehmenden sprechen sich mit Bezug auf die aktuelle Diskussion zur Verbesserung der Resilienz der Arzneimittelversorgung und die Bedeutung der Versorgung mit Blutgerinnungsfaktor VIII für die betroffenen Patientinnen und Patienten gegen die Festbetragsgruppenbildung aus. Es bestehe das Risiko, dass Hersteller ihre Produkte vom Markt nehmen. Überregulation führe zu einer höheren Anfälligkeit für Lieferprobleme.

Das primäre Ziel von Festbeträgen liegt gerade darin, Wirtschaftlichkeitsreserven auszuschöpfen und einen wirksamen Preiswettbewerb auszulösen. Sie haben sich deshalb an möglichst preisgünstigen Versorgungsmöglichkeiten auszurichten. Sie sind so festzusetzen, dass sie im Allgemeinen eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche sowie in der Qualität gesicherte Versorgung gewährleisten.

Den Stellungnehmenden wird zugestimmt, dass es sich bei Blutgerinnungsfaktor VIII, plasmatisch um versorgungsrelevante und von der WHO als „essential medicines“ eingestufte Arzneimittel handelt. Dem Evaluationsbericht des BMG zur Änderung der Hämophilie-Versorgung durch das GSAV (Bundesrat Drucksache 491/21)<sup>6</sup> ist zu entnehmen, dass es durch die Neuordnung der Versorgung und der Preisgestaltung nicht zu Versorgungsengpässen gekommen ist und auch keine Marktaustritte erfolgt sind. Aktuell bestehen keine Lieferengpässe für von der vorgesehenen Festbetragsgruppe umfasste Arzneimittel (Lieferengpassmeldungen bei PharmNet.Bund, Stand 17.01.2024).

Wenn vorgetragen wird, dass rekombinant hergestellte Blutgerinnungsfaktoren Vorteile gegenüber plasmatischen Produkten haben, so kann diese Aussage dahinstehen, da in die Festbetragsgruppe nur rekombinant hergestellte Produkte aufgenommen werden.

Zu Einschränkung von Therapiemöglichkeiten siehe Bewertung 4. Einwand.

### 3. Einwand: Unterschiede zwischen den Arzneimitteln

Der **BAH** führt aus, dass in pharmazeutischer Hinsicht bzw. mit Blick auf patientenrelevante Anwendungsaspekte die Entwicklung der sog. halbwertszeit-verlängernden, rekombinanten Faktorpräparate (Extended-Half-Life; EHL) hervorzuheben ist. Diese sind wie die rekombinanten Faktor-VIII-Arzneimittel mit Standardhalbwertszeit (Standard-Half-Life; SHL) sicher und gut verfügbar. Zudem sind diese halbwertszeit-verlängernden, rekombinanten Faktorpräparate (EHL) – wie ihre Bezeichnung bereits zum Ausdruck bringt – deutlich länger wirksam. Das bedeutet für die Patienten insofern einen Vorteil, da sie von größeren Injektionsintervallen profitieren oder (bei gleichbleibendem Intervall) höhere Faktor-VIII-Spiegel erreichen. In Bezug auf die Vergleichbarkeit bestehen also relevante Unterschiede zwischen den in die geplante Festbetragsgruppe einbezogenen rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten. Diese resultieren u. a. aus der jeweiligen Pharmakokinetik.

Aus Sicht des BAH sollte aufgrund der für den Patienten relevanten Differenzierung der verschiedenen Faktor-VIII-Präparate sowie insbesondere der vulnerablen Patientengruppe die Neubildung einer Festbetragsgruppe für rekombinante Faktor-VIII-Arzneimittel und damit die Etablierung einer weiteren sozialrechtlichen Regulierung dieser Arzneimittelproduktgruppe nicht erfolgen.

Der **vfa** wendet ein, dass die Bildung einer Festbetragsgruppe bereits deshalb nicht angezeigt ist, weil bei den Faktor-VIII-Produkten erhebliche Unterschiede bestehen. Alle Faktor-VIII-Produkte sind gewichtsabhängig und patientenindividuell im Rahmen des jeweils zugelassenen Dosierungsschemas zu dosieren, weswegen sich die Produktunterschiede in unterschiedlichen Mengenbedarfen bei der Therapie niederschlagen.

Eine Festbetragsgruppe der Stufe 2 setzt voraus, dass die darin zusammengefassten Produkte als Arzneimittel „mit pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen“ zu qualifizieren sind (vgl. § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V). Faktor-VIII-Produkte sind biologische Arzneimittel. Die verschiedenen Faktor-VIII-Produkte sind nicht als Biosimilars bezugnehmend aufeinander zugelassen. Sie können nicht in einer Festbetragsgruppe der Stufe 2 zusammengefasst werden.

Ein großer Fortschritt in der Hämophilie-Therapie ist die Entwicklung von Halbwertszeit-verlängernden, rekombinanten Faktorpräparaten (Extended-Half-Life; EHL), die genauso wie die rekombinanten Faktor-VIII-Produkte mit einer Standardhalbwertszeit (Standard-Half-Life; SHL) sicher und gut verfügbar, zusätzlich aber durch die Weiterentwicklung der Moleküle deutlich länger wirksam sind.

Durch die Verlängerung der Halbwertszeit, die bestimmt, wie häufig ein Präparat verabreicht werden muss, damit ein ausreichend hoher Wirkspiegel vorhanden ist, profitieren die Patient:innen von größeren Injektionsintervallen oder aber können bei gleichbleibendem Intervall höhere Faktor-VIII-Spiegel erreichen. Höhere Faktor-VIII-Spiegel können Blutungen und somit Folgeschäden wirksamer verhindern, weswegen die Querschnittsleitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten der Bundesärztekammer seit 2020 einen Talspiegel von > 3-5% empfiehlt.<sup>7</sup> SHLs verfügen über eine Halbwertszeit, die im Rahmen der Prophylaxe etwa 3 - 4 Injektionen pro Woche erfordert, während EHLs sogar alle 5 Tage oder einmal wöchentlich infundiert werden können. Dabei spielen die pharmakokinetischen Eigenschaften eine wichtige Rolle und sind substanzindividuell zu betrachten.

Es bestehen Unterschiede in der Vergleichbarkeit der rekombinanten Faktor-VIII-Präparate. Hierbei sind Unterschiede in der Art der Expression (Zelllinie, posttranslationale Modifika-

---

<sup>7</sup> Bekanntmachung der Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, Gesamtnovelle 2020. Deutsches Ärzteblatt, Jg. 117, Heft 40, 2. Oktober 2020.

tionen), des Herstellungsprozesses und der finalen Proteinstruktur zu benennen. Dies hat Auswirkungen auf die Pharmakokinetik.

Die **Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)** und die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)** weisen darauf hin, dass aus medizinischer Sicht zu betonen ist, dass die rekombinanten Faktor VIII-Produkte nicht generell austauschbar sind, da sie sich in Sicherheit und Verträglichkeit unterscheiden. Das betrifft vor allem das unterschiedliche Risiko, einen Faktor VIII-Inhibitor (Hemmkörper) zu entwickeln. Weiterhin unterscheiden sich insbesondere die pegylierten Faktor VIII-Konzentrate durch eine andere chemische Zusammensetzung, Antikörper primär gegen die PEG-Moleküle, die die Pharmakokinetik beeinflussen, sind beschrieben<sup>8</sup>. Die rekombinanten Faktor VIII-Produkte sind daher eigenständige Medikamente im Hinblick auf unerwünschte Wirkungen, die individuell nach dem Ermessen und der Auswahl des Arztes verordnet werden.

**Bayer** weist darauf hin, dass Besonderheiten der rekombinanten FVIII-Produkte einer Festbetragsgruppenbildung entgegenstehen, wie z.B. Unterschiede in der Pharmakokinetik.

Ein großer Fortschritt in der Hämophilie-Therapie ist die Entwicklung von halbwertszeitverlängernden, rekombinanten Faktorpräparaten (Extended-Half-Life; EHL), die genauso wie die rekombinanten FVIII-Produkte mit Standardhalbwertszeit (Standard-Half-Life; SHL) sicher und gut verfügbar, zusätzlich aber durch die Weiterentwicklung der Moleküle deutlich länger wirksam sind. Durch die Verlängerung der Halbwertszeit, die bestimmt, wie häufig ein Präparat verabreicht werden muss, damit ein ausreichend hoher Wirkspiegel vorhanden ist, profitieren die Patienten von größeren Injektionsintervallen oder aber können bei gleichbleibendem Intervall höhere FVIII-Spiegel erreichen. Höhere FVIII-Spiegel können Blutungen und somit Folgeschäden wirksamer verhindern, weshalb die Querschnittsleitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten der Bundesärztekammer seit 2020 einen Talspiegel von mindestens 3-5% empfiehlt.<sup>7</sup> SHLs verfügen über eine Halbwertszeit, die im Rahmen der Prophylaxe etwa 3-4 Injektionen pro Woche erfordert, während EHLs sogar alle 5 Tage oder 1-mal wöchentlich infundiert werden können. Dabei spielen die pharmakokinetischen Eigenschaften eine wichtige Rolle und sind substanzindividuell zu betrachten.

So ist Kovaltry (Octocog alfa) im Hinblick auf die Pharmakokinetik Advate (Octocog alfa) in einem direkten, pharmakokinetischen Vergleich überlegen. Dies zeigte neben popPK Modellen<sup>9</sup> auch eine Head-to-Head Studie bei Patienten mit schwerer Hämophilie A<sup>10</sup>. Verglichen wurden u.a. die mittlere Halbwertszeit, die Area under the curve (AUC), die Clearance und die mediane Zeit bis zum Faktor VIII-Schwellenwert von 1, 3, 5 und 10 I.E./dl. Die mittlere Halbwertszeit von Kovaltry war signifikant länger im Vergleich zu Advate (one stage assay 14.5 vs. 11.7 Std,  $p < 0.0001$  und chromogener Test 13.9 vs. 12.0 Std,  $p < 0.0001$ ). Dies lässt sich auf die Sialisierung im Herstellungsprozess von Kovaltry zurückführen. Dabei werden auf die Glykanketten der Glykoproteine Sialinsäuren auf die terminalen Monosaccharide gesetzt. Dieses „Capping“ beeinflusst die Absorption, Halbwertszeit und Clearance sowie physiologische und immunologische Eigenschaften der Glykoproteine. Diese ausdifferenzierte Molekülform schützt Proteine vor schnellem Abbau und unterscheidet sich

---

8 Pezeshkpoor B et al. Antidrug antibodies against the polyethylene glycol moiety inhibit the procoagulant activity of therapeutic polyethylene glycolated factor VIII. *J Thromb Haemost.* 2023 Jun;21(6):1503-1514. doi: 10.1016/j.jth.2023.03.011. Epub 2023 Mar 18.

9 Björkman S et al. Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII: the relationships of pharmacokinetics to age and body weight. *Blood.* 2012 Jan 12;119(2):612-8

10 Shah A et al. Improved Pharmacokinetics with BAY 81-8973 Versus Antihemophilic Factor (Recombinant) Plasma/Albumin-Free Method: A Randomized Pharmacokinetic Study in Patients with Severe Hemophilia A. *Clin Pharmacokinet.* 2017 Sep;56(9):1045-1055

zwischen den verschiedenen Octocog alfa Molekülen<sup>11,12</sup>. Dieser Unterschied im Hinblick auf die besondere Molekülstruktur von Kovaltry zeigt sich auch in der o.g. Vergleichsstudie, bei der die Clearance (der Abbau des FVIII) im direkten Vergleich von Kovaltry mit Advate, signifikant niedriger für Kovaltry ausfällt ( $p < 0.0001$ )<sup>10</sup>. Weiterhin ist auch die Area under the curve (AUC) ein relevanter pharmakokinetischer Parameter, der zeigt, dass Kovaltry eine deutlich längere Bioverfügbarkeit im Vergleich zu Advate hat (One Stage Assay: 1660 vs. 1310 I.E.\*h/dl,  $p < 0.0001$  und chromogener Test 2200 vs. 1550 I.E.\*h/dl,  $p < 0.0001$ )<sup>10</sup>. Shah et al. (2017) konnten zusätzlich zu den gemessenen pk-Parametern die mediane Verweildauer des FVIII in silico modellieren (Simulation mit 1000 Patienten) und zeigen, dass Kovaltry im Vergleich zu Advate deutlich länger über den relevanten FVIII-Schwellenwerten (1, 3, 5, 10 I.E./dl) im System verbleibt. Daher kann Kovaltry die BÄK-Leitlinienvorgaben bzgl. der empfohlenen Tal Spiegel (> 3-5%) besser erfüllen.

Diese Studie ist im Hinblick auf die individualisierte Patientenpopulation robust, da es sich hier um einen intraspezifischen Ansatz handelt. Die Unterschiede in der Herstellung, besonders im Hinblick auf das von Kovaltry patentierte HSP70, welches zu einer verbesserten Zellstabilität und FVIII-Struktur bei der Proteinfaltung führt, begünstigt signifikante Unterschiede zwischen den Präparaten Kovaltry und Advate in Bezug auf die pharmakokinetischen Eigenschaften. Daraus ergibt sich auch die unterschiedliche Dosierungsempfehlung in den Fachinformationen.

**Novo** weist auf Unterschiede zwischen den Faktor VIII Produkten hin.

#### Faktor VIII Produkte sind biologische Arzneimittel mit erheblichen Unterschieden

Die Bildung einer Festbetragsgruppe der Stufe 2 setzt voraus, dass die darin eingruppierten Produkte als „Arzneimittel mit pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen“ zu qualifizieren sind. Jedoch sind Faktor VIII Produkte biologische Arzneimittel – sie weisen erhebliche Unterschiede auf und sind darüber hinaus gewichtsabhängig und patientenindividuell zu dosieren. Eine Bildung der Festbetragsgruppe Stufe 2 ist hier somit generell nicht angezeigt.

#### Unterschiedliche Halbwertszeit

Ein großer Fortschritt in der Hämophilie-Therapie ist die Entwicklung von rekombinanten Faktor VIII-Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit (EHL, extended half-life), die sich gegenüber den rekombinanten Faktor VIII Produkte mit Standardhalbwertszeit (SHL, standard half-life) deutlich unterscheiden. Die geplante Festbetragsgruppe sieht eine gemeinsame Gruppe für rekombinante SHL und rekombinante EHL-Präparate vor. Aufgrund signifikanter Unterschiede der Produkteigenschaften und damit verbundenen Behandlungsunterschieden für die betroffenen Patienten sollten diese nicht in einer gemeinsamen Gruppe eingeordnet werden.

So weisen EHL-Präparate eine etwa 1,6fach verlängerte Halbwertszeit im Vergleich zu SHL-Präparaten auf und sind dadurch länger im Körper wirksam. Mit den halbwertszeit-verlängerten Faktor-VIII-Präparaten können im Vergleich zu SHL-Faktor-VIII-Präparaten bei gleicher Injektionsfrequenz höhere Faktor-VIII-Aktivitätslevel erreicht werden. Dank der längeren Verweildauer dieser Faktoren im Körper kann die Injektionshäufigkeit in der Regel und somit auch die subjektive Behandlungsbelastung deutlich reduziert werden.

Darüber hinaus führt die verlängerte Halbwertszeit von EHL-Präparaten im Vergleich zu SHL-Präparaten zu erhöhten Talspiegeln bei den behandelten Patienten, was wiederum mit einem geringeren Blutungsrisiko assoziiert ist. So zeigte eine Studie, dass die Blutungsraten von

---

11 Nagae M, Yamaguchi Y. Function and 3D structure of the N-glycans on glycoproteins. Int J Mol Sci. 2012;13(7):8398-8429

12 Solá RJ, Griebenow K. Effects of glycosylation on the stability of protein pharmaceuticals. J Pharm Sci. 2009;98(4):1223-1245

Faktor VIII -Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit im Vergleich zu einer Prophylaxetherapie mit SHL-Faktor VIII Präparaten signifikant reduziert werden konnte<sup>13</sup>.

Zusätzlich zu einem erhöhten Faktor-VIII-Talspiegel und der erniedrigten Blutungsrate durch EHL-Präparate<sup>13</sup> konnte in der Studie von Sun et al. 2021<sup>14</sup> eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beobachtet werden (signifikante Verbesserung im „Haem-A-QoL“ Fragebogen). Neben der Verbesserung im Gesamtscore zeigten sich die Verbesserung auch insbesondere in der Domäne „körperliche Gesundheit“ – eine Domäne, die besonders wichtig ist, da eine schlechte körperliche Gesundheit eine erhebliche Einschränkung für Patienten mit Hämophilie A bedeutet.

Zusammenfassend kann man sagen, dass Faktor VIII Präparate mit verlängerter Halbwertszeit (EHL) aufgrund der oben dargestellten Eigenschaften (verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften, die eine Erhöhung des Faktor-VIII-Spiegels im Bereich der derzeit empfohlenen Therapieziele ermöglicht, ein zu erwartendes reduziertes Blutungsrisiko während der Prophylaxe und einer statistisch signifikant gesteigerten Lebensqualität, insbesondere in Bezug auf die körperliche Gesundheit) deutliche medizinische Vorteile für die betroffenen Patienten gegenüber einer Therapie mit Faktor VIII Produkten mit nicht-halbwertszeitverlängerten Halbwertszeit (SHL) aufweisen – weshalb von einer gemeinsamen Gruppenbildung für SHL-Präparate und EHL-Präparate abgesehen werden sollte.

### Unterschiede in der Art der Expression sowie des Herstellungsprozesses

Die Produkte unterscheiden sich zudem im Herstellungsprozess, der eingesetzten Zelllinien sowie der finalen Proteinstruktur. So werden einige Faktor VIII Präparate unter Verwendung rekombinanter DNS-Technologie in einer Ovarial-Zelllinie des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) produziert, wie z.B. Turoctocog alfa pegol oder Rurioctocog alfa pegol. Andere wiederum werden in einer Baby-Hamster-Nierenzelllinie (BHK) (Damoctocog alfa) oder in einer humanen embryonalen Nierenzelllinie (HEK-Zelllinie) (Simoctocog alfa) hergestellt. Dies hat Auswirkungen auf die Immunogenität und Pharmakokinetik und kann mit potentiellen Gefahren für die betroffenen Patient:innen einhergehen.

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Der Wirkstoff Turoctocog alfa pegol ist ein kovalentes Konjugat des Proteins Turoctocog alfa\* mit einem Polyethylenglycol (PEG) mit einem Molekulargewicht von 40kDa.

\*Humaner Faktor VIII, produziert unter Verwendung rekombinanter DNS-Technologie in einer Ovarial-Zelllinie des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen.) Hergestellt ohne die Zugabe von Proteinen menschlichen oder tierischen Ursprungs in der Zellkultur, Aufreinigung, Konjugation oder Endformulierung von Esperoct®.

Der Wirkstoff Damoctocog alfa pegol ist ein spezifisch PEGylierter rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII mit deletierter B-Domäne. Er wird in einer Baby-Hamster-Nierenzelllinie (BHK) hergestellt und weist einen 60 kDa großen, verzweigten Polyethylenglykol (PEG)-Anteil, bestehend aus zwei

Simoctocog alfa [humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNA)] ist ein gereinigtes Protein, bestehend aus 1440 Aminosäuren. Die Aminosäuresequenz ist vergleichbar mit der 90- und 80-kDa-Form des humanen Plasma-Faktor VIII (d.h., die B-Domäne ist entfernt). Nuwiq wird mittels rekombinanter DNS-Technologie in genetisch veränderten, menschlichen, embryonalen Nierenzellen (HEK) der Zelllinie HEK-293F hergestellt. Materialien menschlichen oder tierischen Ursprungs werden weder während der Herstellung noch dem fertigen Produkt hinzugefügt.

Abbildung 1: Auszüge aus den Fachinformationen Esperoct®, Jivi®, Nuwiq®

### Unterschiedliche Lagerfähigkeit

Weitere signifikante Unterschiede der Produkte der vom G-BA festgelegten Festbetragsgruppe betreffen die Lagerfähigkeit: so weisen die verschiedenen Produkte signifikant unterschiedliche Haltbarkeitsdauern sowie Lagerungstemperaturen auf.

13 McCall et al 2019 - Comparison of extended to standard half-life recombinant factor VIII therapy in patients with hemophilia A on prophylactic therapy

14 Sun et al. 2021 – The impact of extended half-life factor concentrates on patient reported health outcome measures in persons with hemophilia A and hemophilia B

Bspw. kann Simoctocog alfa während der Haltbarkeitsdauer nur für maximal einen Monat bei Raumtemperatur bis zu 25°C aufbewahrt werden (Quelle: Fachinformation Vihuma® und Nuwiq®). Andere Wirkstoffe wie z.B. Moroctocog alfa können wiederum 3 Monate bei bis zu 25°C aufbewahrt werden (Quelle: Fachinformation Afstyla® und Refacto®), wieder andere wie Damoctocog alfa pegol über einen begrenzten Zeitraum von 6 Monaten (Quelle: Fachinformation Jivi®).

Turoctocog alfa pegol hingegen ist der einzige rFVIII EHL mit einer Temperaturstabilität von bis zu 40°C und auch das einzige Produkt, welches 12 Monate bis zu 30°C aufbewahrt werden kann (Quelle: Fachinformation Esperoct®).

Wirkstoff	Lagerung außerhalb des Kühlschranks	
	Dauer	Temperaturstabilität
<b>rFVIII Produkte mit verlängerter Halbwertszeit (EHL)</b>		
Turoctocog alfa pegol	12 Monate	≤30°C
	3 Monate	≤40°C
Efmoroctocog alfa	6 Monate	≤30°C
Rurioctocog alfa pegol	3 Monate	≤30°C
Damoctocog alfa pegol	6 Monate	≤25°C
<b>rFVIII Produkte mit Standardhalbwertszeit (SHL)</b>		
Turoctocog alfa	9 Monate	≤30°C
	3 Monate	≤40°C
Lonooctocog alfa	3 Monate	≤25°C
Moroctocog alfa	3 Monate	≤25°C
Octocog alfa, 1. Gen.	6 Monate	15-25°C
Octocog alfa, 3. Gen. CHO	6 Monate	≤25°C
Octocog alfa, 3. Gen. BHK	12 Monate	≤25°C
Simooctocog alfa	1 Monat	≤25°C

Abbildung 2: Übersicht der Lagerfähigkeit rFVIII Präparate, Quelle: jeweilige Fachinformationen

### Konsequenz von Produktumstellungen aufgrund von Preisanpassungen

Eine Festbetragsgruppenbildung und eine daraus resultierende Preiserosion wird möglicherweise Produktumstellungen zur Konsequenz haben. Bei einer Umstellung von einem jahrelang verschriebenen Faktorpräparat auf ein anderes kommt es zu Änderungen von Gewohnheiten und es können sich schnell Fehler einschleichen: werden z.B. die unterschiedlichen Lagerungs- und Aufbewahrungshinweise der Patienten nicht konsequent angewandt, können die ggfls. unsachgemäße Lagerungen schwerwiegende Folgen für die Patientensicherheit haben.

### Unterschiedliche Injektionssysteme

Zur Prävention und Behandlung von Blutungsereignissen benötigen Menschen mit Hämophilie Infusionen mit den rekombinanten Gerinnungsfaktoren. Die Verabreichung der Faktor-Ersatztherapie kann von Patient:innen oder ihren Betreuer:innen zu Hause verabreicht werden. Vor der Applikation ist eine Rekonstitution notwendig, die u.U. zeitraubend und komplex sein kann. Für die Rekonstitution kommen insbesondere 2 Systeme zum Einsatz: 1. Mix2Vial® – dies ist ein herkömmliches 2-Vial Injektionssystem mit getrennten Fläschchen für Lösungsmittel und lyophilisiertes Präparat und 2. MixPro® - dies ist ein Injektionssystem mit vorgefüllter Spritze (Fertigspritze), die bereits das Lösungsmittel enthält sowie einem Vial mit dem lyophilisierten Präparat.

Eine aktuelle Befragung<sup>15</sup> zum Umgang mit den Injektionssystemen hat ergeben, dass 74% aller Befragten das System mit vorgefüllter Spritze gegenüber dem 2-Vial-System bevorzugten. Hierbei waren die ausschlaggebenden Argumente eine einfache Anwendung sowie ein einfacher Transport. Darüber hinaus waren wichtige Gründe für die Patient:innen ein schnelles Mischen und eine einfache Überprüfung des gemischten Faktors in der Spritze sowie Vertrauen in die korrekte Handhabung. Die Mehrzahl der Teilnehmer hatten das Gefühl, dass das System

15 Hämostaseologie Sonderdruck, Thieme Verlag, Volumen 43, Februar 2023, Seite 83 - Befragte Patienten bevorzugen Injektionssystem mit vorgefüllter Spritze

mit vorgefüllter Spritze ihr Leben positiv verändern würde und somit einen entscheidenden Einfluss auf die Erhöhung der Lebensqualität hat.

Nicht bei allen rekombinanten Faktor VIII Produkten kommt jedoch das System mit Fertigspritze zum Einsatz – so wird Lonoctocog alfa (Afstyla®) noch mit dem herkömmlichen 2-Vial-Injektionssystem verwendet. Das Handling der Injektion mit Hilfe der verschiedenen Applikationsformen ist somit nicht für alle rekombinanten Faktor VIII Produkte vergleichbar, weshalb davon abzusehen ist, alle Produkte in einer Gruppe zusammenzufassen.

[...]Hinzu kommt, dass der G-BA Arzneimittel mit Patentschutz in die Festbetragsgruppe aufgenommen hat. Gemäß §35 Absatz 1 Satz 6 SGB V sind Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen jedoch von der Aufnahme in Festbetragsgruppen in Stufe 2 ausgenommen, deren Wirkungsweise neuartig ist oder die eine therapeutische Verbesserung bedeuten.

Für das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Turoctocog alfa pegol liegt solch eine Ausnahmesituation vor, weswegen wir die Aufnahme dieses Produkts durch den G-BA in die neue gebildete Festbetragsgruppe beanstanden. Den Beleg über das gültige Wirkstoffpatent (Basispatent) von Turoctocog alfa pegol erhalten Sie in den Anlagen sowie auf dem Postweg als Originaldokument. Die Neuartigkeit bzw. therapeutische Verbesserung gegenüber anderen Produkten der gebildeten Festbetragsgruppe, insbesondere gegenüber den nicht-halbwertszeitverlängerten Produkten (SHL) ist im Abschnitt „Wesentliche Unterschiede in den Faktor-VIII-Produkten“ dargestellt.

**Takeda** führt aus, dass Faktor-VIII-Produkte gewichtsabhängig und patientenindividuell dosiert werden und gemäß ihren Fachinformationen keine fixen Dosierungsspannen besitzen. Hieraus resultiert, dass sich Produktunterschiede in unterschiedlichen Mengenbedarfen bei der Therapie niederschlagen.

Zusätzlich liegen bei den Faktor VIII Produkten zum Teil unterschiedliche Darreichungsformen vor, weshalb das Handling der Injektion mit Hilfe der verschiedenen Applikationshilfen/Devices nicht vergleichbar ist.

Neben dem Handling unterscheiden sich die rekombinanten Präparate auch dahingehend, dass sie eine normale oder durch biochemische Modifikationen, eine verlängerte Halbwertszeit aufweisen. Diese Modifikationen sind ebenfalls unterschiedlich realisiert (Fc-Fusionsproteine oder Pegylierung mit unterschiedlich großen PEG-Molekülen).

Eine Zusammenfassung der verschiedenen Faktor-VIII-Produkte ist auch deswegen unbegründet, da sie sich strukturell hinsichtlich des Vorhandenseins der B-Domäne unterscheiden. Während den meisten Präparaten die B-Domäne fehlt, ist diese bei Advate® und Adynovi® vorhanden. Es wird angenommen, dass diese Struktur wichtige biochemische Eigenschaften besitzt<sup>16,17</sup>.

**Pfizer** führt aus, dass die Bildung der geplanten Festbetragsgruppe rechtswidrig ist und gegen § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V verstößt. Wie wir im Einzelnen zeigen werden, weil die Wirkstoffe Damoctocog alfa pegol, Efmoroctocog alfa, Lonoctocog alfa, Moroctocog alfa Octocog alfa, Rurioctocog alfa pegol, Simoctocog alfa, Turoctocog alfa und Turoctocog alfa pegol relevante Unterschiede hinsichtlich ihrer pharmakologischen Eigenschaften aufweisen. Damit fehlt es von vornherein an den Voraussetzungen der pharmakologischen Vergleichbarkeit im Sinne des Gesetzes.

#### Keine pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit gemäß § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V

Nach ständiger Rechtsprechung des Bundessozialgerichts sind die Beschlüsse des G-BA über die Bildung von Festbetragsgruppen unmittelbar an der Festbetragsregelung des § 35 SGB V

16 Pipe Haemophilia 2009 Nov;15(6):1187-96

17 Anzengruber et al. Pharm Res. 2019 Apr 1;36(5):77

zu messen. Das Gesetz gibt dem G-BA insoweit „ein engmaschiges, rechtlich voll überprüfbares Programm“ vor, bei dem u. a. zu prüfen ist, ob die Einordnung von Arzneimitteln als solche der Stufe 1, 2 oder 3 Stufe rechtmäßig ist (vgl. BSG, Urteil vom 17. September 2013, Az.: B1 KR 54/12 R). Hierzu gehört nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V insbesondere die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit. Gemäß § 20 Abs. (1) Kapitel 4 Verfo sind unter pharmakologischen Gesichtspunkten vor allem die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik für die Vergleichbarkeit von Wirkstoffen wesentlich.

Aufgrund von unterschiedlichen Aspekten des Herstellungsprozesses der einzelnen Wirkstoffe, welche die Immunogenität, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik individuell beeinflussen, fehlt es hier an der pharmakologischen Vergleichbarkeit der Wirkstoffe. Darüber hinaus unterscheiden sich einzelne Wirkstoffe der geplanten Festbetragsgruppe in ihrer molekularen Beschaffenheit aufgrund von individuellen Modifikationen, die sich gezielt auf ihre jeweilige Bioverfügbarkeit auswirken. In der Folge ergeben sich auch andere Prophylaxeschemata für Wirkstoffe mit verlängerter Halbwertszeit (EHL-Präparate) als für Wirkstoffe mit Standardhalbwertszeit (SHL-Präparate).

Vor diesem Hintergrund ist die Bildung der geplanten Festbetragsgruppe rechtswidrig und verstößt gegen § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V:

#### Relevanz der individuellen Pharmakokinetik für Wahl der Prophylaxe

Gemäß internationaler Leitlinienempfehlungen sind die Behandlungspläne für die Prophylaxe von Patienten mit Hämophilie A unter Verwendung von Faktor-VIII-Präparaten zu personalisieren.<sup>18,19</sup> Ziel der Prophylaxe ist es, Blutungsereignisse zu minimieren oder zu unterbinden und so die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Die Entwicklung von Hemmkörpern stellt die wichtigste therapeutische Komplikation bei der Prophylaxe von Blutungsereignissen mit Faktor-VIII-Präparaten dar, die einen deutlichen Anstieg der Morbidität, Mortalität und Behandlungskosten verursacht.<sup>20</sup> Hemmkörper sind Antikörper, die nach Beginn der Behandlung vom Immunsystem gebildet werden können. Sie erkennen den verabreichten Faktor VIII als körperfremd und neutralisieren ihn.<sup>21</sup> Dies führt zur Hemmung der Faktor-VIII-Wirkung und erschwert die Kontrolle von Blutungen. In der Folge ist die Dosierung von Faktor-VIII-Präparaten bei Patienten mit Hemmkörpern komplexer als bei Patienten ohne Inhibitoren und das Risiko von Therapieversagen und schweren Komplikationen ist deutlich erhöht.<sup>21,22</sup> Zu den Risikofaktoren bei der Behandlung mit Faktor-VIII-Präparaten gehören neben der Intensität der Therapie insbesondere auch, ob Faktor-VIII-Präparate aus Humanplasma gewonnen (plasmatische Präparate) oder rekombinant hergestellt werden.<sup>18</sup>

Prophylaxeschemata mit rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten haben sich als wirksam bei der Erhaltung der Gelenkfunktion und der Verhinderung von Blutungsepisoden erwiesen. Dabei konnten bei Personen, die mit dem gleichen Prophylaxeschema behandelt wurden, jedoch auch erhebliche Unterschiede beobachtet werden.<sup>23</sup> Es wird angenommen, dass die inter- und intra-

---

18 Peyvandi Flora et al. Kreuth V initiative: European consensus proposals for treatment of hemophilia using standard products, extended half-life coagulation factor concentrates and non-replacement therapies. *Haematologica*. 2020 Aug;105(8):2038-2043. doi: 10.3324/haematol.2019.242735.

19 Srivastava A et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia* vol. 26 Suppl 6 (2020): 1-158. doi:10.1111/hae.14046

20 Peyvandi F et al. Immune Responses to Plasma-Derived Versus Recombinant FVIII Products. *Frontiers in Immunology* vol. 11, 591878. 22 Jan. 2021, doi:10.3389/fimmu.2020.591878

21 Prezotti Alessandra N L et al. Immunogenicity of Current and New Therapies for Hemophilia A. *Pharmaceuticals* vol. 15,8 911. 23 Jul. 2022, doi:10.3390/ph15080911

22 Witmer C, Young G. Factor VIII inhibitors in hemophilia A: rationale and latest evidence. *Ther Adv Hematol*. 2013 Feb;4(1):59-72. doi: 10.1177/2040620712464509.

23 Collins, P W et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH* vol. 7,3 (2009): 413-20. doi:10.1111/j.1538-7836.2008.03270.x



*individuelle Variabilität der Pharmakokinetik (PK) des Gerinnungsfaktors VIII der Hauptfaktor für die Unsicherheit bei der Standardisierung von Prophylaxeschemata ist.<sup>23</sup>*

*Es besteht allgemein Einigkeit darüber, dass das Prophylaxeschema auf das individuelle PK-Profil zugeschnitten werden sollte.<sup>24,25</sup> Die personalisierte Prophylaxe ermöglicht es, die Substitutionsbehandlung mit Faktor-VIII-Präparaten an die Bedürfnisse jedes Patienten individuell anzupassen und so unnötig hohe, nicht kosteneffiziente Faktor-VIII-Werte oder umgekehrt unsicher niedrige Werte zu vermeiden. Allerdings tragen viele andere individuelle und externe Faktoren zur jährlichen Blutungsrate bei. Der Blutungsphänotyp jedes Hämophiliepatienten ist von seinem spezifischen Genotyp, einschließlich seiner Faktor-VIII-Mutation, sowie von nicht-genetischen Faktoren, wie der individuellen Lebensweise, abhängig.<sup>26</sup> Letztlich stellt jeder Hämophiliepatient eine einzigartige biologische Einheit dar.*

*Die Reaktion auf die Infusion derselben Dosis desselben Produkts variiert zwischen Hämophilie-A-Patienten bei Behandlung mit sämtlichen Faktor-VIII-Präparaten stark<sup>27,28</sup>. Die terminale Halbwertszeit von Faktor-VIII ist unter anderem abhängig von Alter, Gewicht, Blutgruppe, vorhandenen Hemmkörpern und Typ des gewählten Faktorkonzentrates.<sup>29</sup> So lag beispielsweise in der NuPreviq-Studie die Halbwertszeit von Simoctocog alfa bei 66 Patienten zwischen 6 und 31 Stunden, der Mittelwert lag bei  $15,1 \pm 4,7$  Stunden.<sup>30</sup> Die Daten einer großen Population von Patienten (100 Erwachsene und 52 Jugendliche), denen eine Einzeldosis Octocog alfa (50 IU/kg) verabreicht wurde, zeigten eine In-vivo-Recovery (IVR) im Bereich von 1 bis 5 IE/dL/IE/kg.<sup>31</sup> Bei der Beurteilung der Bioäquivalenz von rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten sollten daher die intrinsischen Eigenschaften jedes Produkts berücksichtigt und Vergleiche innerhalb jeder Produktklasse durchgeführt werden.<sup>32</sup>*

*Trotz der Verfügbarkeit neuer rFVIII-Präparate gibt es keine Vergleichsstudien, in denen die klinische Wirksamkeit der verschiedenen Produkte direkt verglichen wird. Ärzte können ihre Entscheidungen nur anhand des indirekten Vergleichs zwischen Arzneimitteln treffen, um deren Hauptmerkmale und Unterschiede zu verstehen. Es fehlen klinische Studien, die die Wirksamkeit der Prophylaxe mit den verschiedenen rFVIII-Produkten bei pädiatrischen, jugendlichen und erwachsenen Patienten im Vergleich zueinander bewerten und bestätigen. Auch die Merkmale, der in die Studien einbezogenen Patienten, das Versuchsdesign, die Dauer und die*

---

24 Tegenge, MA et al. Predicting dose sparing benefit and bleeding risk of pharmacokinetic-based personalized prophylactic dosing of factor VIII products. *Haemophilia*. 2017; 23: 705– 711. <https://doi.org/10.1111/hae.13270>

25 Iorio A. Using pharmacokinetics to individualize hemophilia therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8;2017(1):595-604. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.595

26 Carcao MD et al. Correlation between phenotype and genotype in a large unselected cohort of children with severe hemophilia A. *Blood* 2013; 121 (19): 3946–3952. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-11-469403>

27 Martinowitz, U et al. Bioequivalence between two serum-free recombinant factor VIII preparations (N8 and ADVATE®)--an open-label, sequential dosing pharmacokinetic study in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia* vol. 17,6 (2011): 854-9. doi:10.1111/j.1365-2516.2011.02495.x

28 Morfini, M et al. Pharmacokinetics of plasma-derived vs. recombinant FVIII concentrates: a comparative study. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia* vol. 21,2 (2015): 204-209. doi:10.1111/hae.12550

29 Versloot O et al. Terminal half-life of FVIII and FIX according to age, blood group and concentrate type: Data from the WAPPS database. *J Thromb Haemost*. 2021 Aug;19(8):1896-1906. doi: 10.1111/jth.15395. Epub 2021 Jun 18

30 Lissitchkov, T et al. PK-guided personalized prophylaxis with Nuwiq® (human-cl rhFVIII) in adults with severe haemophilia A. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia* vol. 23,5 (2017): 697-704. doi:10.1111/hae.13251

31 Björkman S et al. Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII: the relationships of pharmacokinetics to age and body weight *Blood* 2012; 119: 612-618. doi: 10.1182/blood-2011-07-360594

32 Zanon E et al. Bioequivalence of recombinant factor VIII products: a position paper from the Italian Association of Hemophilia Centers. *Blood Transfus*. 2023 Jan 26. doi: 10.2450/2023.0235-22

methodischen Ansätze zur Abschätzung der Wirksamkeitsergebnisse sollten homogener sein, da die derzeit verfügbaren keinen direkten Vergleich zwischen ihnen zulassen.<sup>33</sup>

### Einfluss des jeweiligen Produktionsprozesses auf Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Immunogenität

Rekombinante Faktor-VIII-Präparate sind, wie andere biologische Arzneimittel auch, komplexe Moleküle, die einem ausgeklügelten Produktionsprozess unterliegen. Die Herstellung erfolgt mithilfe von Zellen menschlichen oder tierischen Ursprungs, denen das entsprechende Gen für die Expression des jeweiligen Gerinnungsfaktors eingesetzt wurde. Die Zellkulturen werden in Bioreaktoren in einem Nährmedium vermehrt und exprimieren dabei das gewünschte Faktor-VIII-Protein. Dieses wird aus dem Nährmedium herausgefiltert und aufgereinigt. Die biotechnologische Herstellungsweise ist einerseits wirtschaftlicher als die Gewinnung der Gerinnungsfaktoren aus menschlichem Blutplasma und reduziert zudem das Risiko von Kontamination mit Krankheitserregern. Das exprimierende Gen, die für die Herstellung verwendeten Zelllinien und weitere technische Aspekte des Herstellungsverfahrens beeinflussen die immunogenen, pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften des Arzneimittels.<sup>34,35</sup> Modifikationen in einem Teil des Prozesses können die Zusammensetzung des Proteins und damit seine Wirksamkeit und Sicherheit erheblich verändern (s. Tabelle 1).<sup>32</sup> Darüber hinaus kann es zu einer gewissen Variabilität zwischen verschiedenen Chargen desselben Produkts kommen.<sup>36</sup>

Tabelle 1: Übersicht der vorgesehenen Arzneimittel für die Festbetragsgruppenbildung mit spezifischer Aktivität

Handelsname	Wirkstoff	Rekombinantes Protein	Zelllinie	Spezifische Aktivität	Kommentare
<i>Standardhalbwertszeit (SHL)</i>					
Advate	Octocog alfa	Faktor-VIII in voller Länge (AS 1 bis 2332)	CHO	4.000–10.000 I.E./mg Protein	
ReFacto AF	Moroctocog alfa	Faktor-VIII mit 1.438 Aminosäuren mit einer Aminosäuresequenz, die der 90- und 80-kDa-Form von Faktor VIII entspricht (d. h., die B-Domäne ist entfernt) und posttranslationaler Modifikation	CHO	7.600–13.800 I.E./mg Protein	
NovoEight	Turoctocog alfa	Faktor-VIII mit 1.445 Aminosäuren und einem Molekulargewicht von	CHO	etwa 8.300 I.E./mg Protein	

33 Di Minno MND et al. Critical Review of the Pivotal Studies of Four rFVIII Products for the Treatment of Hemophilia A Patients: The Role of Octocog Alfa. *Farmeconomia Health economics and therapeutic pathways*, [S.l.], v. 21, n. 1, apr. 2020. DOI: <https://doi.org/10.7175/fe.v21i1.1453>

34 Kesik-Brodacka M. Progress in biopharmaceutical development. *Biotechnol Appl Biochem*. 2018 May;65(3):306-322. doi: 10.1002/bab.1617

35 Vulto AG, Jaquez OA. The process defines the product: what really matters in biosimilar design and production? *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Aug 1;56(suppl\_4):iv14-iv29. doi: 10.1093/rheumatology/kex278

36 Weise M et al. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood* 2014; 124: 3191-6. doi: 10.1182/blood-2014-06-583617

Handelsname	Wirkstoff	Rekombinantes Protein	Zelllinie	Spezifische Aktivität	Kommentare
		etwa 116 kDA mit einer verkürzten B-Domäne (besteht aus 21 Aminosäuren der B-Domäne des Wildtyps) ohne weitere Modifikationen			
Nuwiq	Simoctocog alfa	Faktor-VIII aus 1.440 Aminosäuren. Die Aminosäuresequenz ist vergleichbar mit der 90- und 80-kDa-Form des humanen Plasma-Faktor-VIII (d.h., die B-Domäne ist entfernt)	HEK	ungefähr 9.500 I.E./mg Protein	
Afstyla	Lonoctocog alfa	im Vergleich zum Faktor VIII-Wildtyp wurde ein Großteil der B-Domäne und 4 Aminosäuren der benachbarten sauren $\alpha$ 3-Domäne (Aminosäuren 765-1652) entfernt.  Die neu entstandene Verknüpfung zwischen der schweren und der leichten Kette des Faktors VIII führt zu einer neuen N-Glykosylierungsstelle. AFSTYLA wird als einkettiges Faktor-VIII-Molekül exprimiert, da die in dem Faktor VIII-Wildtyp vorhandene Furin-Spaltstelle zwischen der B-Domäne und der $\alpha$ 3-Domäne entfernt wurde	CHO	7.400–16.000 I.E./mg Protein	
<b>Halbwertszeitverlängert (EHL)</b>					
Elocta	Efmoroctocog alfa	Faktor-VIII aus 1.890 Aminosäuren	HEK	4.000–10.200 I.E./mg Protein	Fc-Fusionsprotein [rFVIII(Fc)]
Adynovi	Rurioctocog alfa pegol	Octocog alfa (natürliches menschliches Faktor VIII-Glykoprotein mit der vollständigen Aminosäuresequenz)	CHO	4.000–6.500 I.E./mg Protein.	PEGylierung (1,4–1,5-fache HWZ Verlängerung gegenüber Advate)

Handelsname	Wirkstoff	Rekombinantes Protein	Zelllinie	Spezifische Aktivität	Kommentare
Jivi	Damoctocog alfa pegol	Faktor-VIII mit deletierter B-Domäne	BHK	etwa 10.000 I.E./mg Protein	Seitenspezifische PEGylierung, 60 kDa (zwei 30 kDa PEG-Anteile)
Esperoct	Turoctocog alfa pegol	Faktor-VIII mit 1.445 Aminosäuren und einem Molekulargewicht von etwa 116 kDa mit einer verkürzten B-Domäne (besteht aus 21 Aminosäuren der B-Domäne des Wildtyps)	CHO	etwa 9.500 I.E./mg Protein	GlycoPEGylierungstechnologie (40 kDa)

Quellen: Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe

CHO: Ovarial-Zelllinie des chinesischen Hamsters

HEK: Menschliche, embryonale Nierenzellen der Zelllinie HEK-293F

BHK: Baby-Hamster-Nierenzelllinie

Rekombinante Faktor-VIII-Präparate werden von verschiedenen Zelllinien produziert, die Faktor-VIII-Moleküle mit derselben Primärsequenz des menschlichen Faktors synthetisieren. Ausgenommen sind hierbei die Präparate Turoctocog alfa, Moroctocog alfa und Damoctocog alfa pegol, bei denen die B-Domäne des Faktor-VIII-Moleküls jeweils deletiert bzw. verkürzt ist. Die rekombinanten Moleküle durchlaufen bei der Synthese zwangsläufig verschiedene posttranslationale Modifikationen, wie z. B. Glykosylierung und Tyrosinsulfatierung.

Die Glykosylierung ist eine posttranslationale Proteinmodifikation im Faktor-VIII, die einen wesentlichen Einfluss auf dessen physikalische, funktionelle und antigene Eigenschaften hat.<sup>37</sup> Variationen in der Glykosylierung sind wahrscheinlich der Grund dafür, dass sich Faktor-VIII-Produkte in ihrer Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Immunogenität unterscheiden.<sup>37</sup> Das Glykosylierungsprofil ändert sich erheblich in Abhängigkeit vom Zelltyp, der für die Herstellung rekombinanter Proteine verwendet wird. Zu den Zelllinien, die für die Herstellung von rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten verwendet werden, gehören die Menschliche embryonale Nierenzelllinie (HEK), die Baby-Hamster-Nierenzelllinie (BHK) und die Chinesische Hamsteroarialzelllinie (CHO) (s. Tabelle 1 für eine Übersicht der Zelllinien zu jedem Faktor-VIII-Präparat).

In einer Studie mit zwei Hämophilie-A-Mausmodellen deuten Daten darauf hin, dass von BHK produzierter Faktor-VIII immunogener ist als von CHO produzierter Faktor-VIII. Eine unvollständige Besetzung von N-verknüpften Glykolisierungsstellen führt zur Bildung von IgM und IgG-Faktor-VIII-Immunkomplexen, die zur erhöhten Clearance und Immunogenität beitragen.<sup>38</sup> Einige rekombinante Produkte exprimieren unterschiedliche und immunologisch relevante Epitope, wie z. B. LacdiNAc (LDN), fucosyliertes LacdiNAc (FucLDN), NeuGc, LewisX/Y und

37 Canis K et al. In-depth comparison of N-glycosylation of human plasma-derived factor VIII and different recombinant products: from structure to clinical implications  
J Thromb Haemost. 2018 Jun 11. doi: 10.1111/jth.14204

38 Lai JD et al. N-linked glycosylation modulates the immunogenicity of recombinant human factor VIII in hemophilia A mice. Haematologica vol. 103,11 (2018): 1925-1936. doi:10.3324/haematol.2018.188219

*Gal $\alpha$ 1,3 Gal-Epitope. In HEK-Zellen exprimierter Faktor-VIII zeigte die größten glykämischen Unterschiede zum aus menschlichem Plasma stammenden Faktor-VIII.<sup>39</sup> In der RODIN-Studie traten bei Patienten, die mit Faktor VIII aus BHK behandelt wurden, häufiger Inhibitoren auf als bei Patienten, die mit Präparaten behandelt wurden, die in CHO hergestellt wurden. Diese Ergebnisse konnten in weiteren Studien an Kohorten von zuvor unbehandelten Patienten (previously untreated patients, PUPs) mit schwerer Hämophilie A bestätigt werden.<sup>20</sup>*

*Faktor VIII enthält sechs sulfatierte Tyrosinreste, die eine entscheidende Rolle bei der Faktor-VIII-Aktivierung des Gerinnungswegs und der Wechselwirkung zwischen Faktor VIII und dem von-Willebrand-Faktor spielen. Der Rest an Tyrosin 1680 (Tyr1680) ist für die Interaktion mit dem von-Willebrand-Faktor essenziell. Während plasmatischer Faktor VIII am Tyr1680-Rest vollständig sulfatiert ist, kommt es bei einigen rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten an dieser Stelle zu einer unvollständigen Sulfatierung, was die Halbwertszeit von Faktor VIII und möglicherweise die Immunogenität dieses Präparats beeinflussen kann.<sup>21</sup>*

*Beim Reinigungsprozess von Faktor-VIII-Präparaten kann es zu Denaturierung und Aggregation des therapeutischen Proteins kommen. Hierdurch können neue Epitope freigelegt werden oder multivalente Epitope gebildet werden, die eine adaptive Immunantwort provozieren.<sup>40</sup> In den letzten Jahren wurde das Vorhandensein von Aggregaten in verschiedenen pharmazeutischen Formulierungen von rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten, insbesondere aus BHK- und aus CHO-Zelllinien festgestellt. Dabei wiesen rekombinante Faktor-VIII-Präparate aus BHK im Vergleich zu denen auf CHO größere Aggregate mit wahrscheinlich ausgeprägterer Immunogenität auf.<sup>20</sup>*

*Die für die Herstellung der Präparate verwendete Zelllinie kann zudem die Pharmakokinetik beeinflussen. Im Rahmen einer Crossover-Studie wurden Octocog alfa PF (Protein-frei) aus einer BHK-Zelllinie und Octocog alfa PF aus einer CHO-Zelllinie bei 18 zuvor behandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A verglichen. Die AUC (Area under the curve) war beim BHK-Präparat höher (1.660 vs. 1.310 IE\*h/dL) und die Halbwertszeit länger (14,5 h vs. 11,7 h) als beim CHO-Präparat. Simulationen zufolge war die mittlere Zeit bis zum Erreichen des Talspiegels von 1 IE/dl nach einer Dosis von 25–50 IE/kg für das BHK-Präparat um 27 % länger als für das CHO-Präparat, und der Plasma-Faktor-VIII-Spiegel wurde mit 14,4 IE/kg im Vergleich zu 39 IE/kg auf einem niedrigeren Level aufrechterhalten.<sup>41</sup>*

#### Grundlegende Unterschiede bei Bioverfügbarkeit bei SHL- und EHL-Präparaten

*Unter den rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten befinden sich Präparate mit einer Standardhalbwertszeit (standard half life, SHL), die der Halbwertszeit von plasmatischen Faktor-VIII-Präparaten im Blutplasma entspricht, sowie Präparate mit verlängerter Halbwertszeit (extended half life, EHL). Um als EHL-Präparat definiert zu werden, müssen drei wesentliche Kriterien erfüllt sein: 1) Verwendung einer Technologie zur Verlängerung der Plasmahalbwertszeit im Herstellungsprozess, 2) ein Produkt-Halbwertszeit-Verhältnis von 1,4 oder höher gegenüber einem SHL-Präparat in einer vergleichenden Studie mit Crossover-Pharmakokinetik,*

---

39 Malisauskas M et al. Different N-glycosylation of factor VIII: similarities and differences of plasma derived and recombinant factor VIII products. Abstracts of the XXVI congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, July 8–13, 2017. Res Pract Thromb Haemost. 2017;1(S1):1–15.

40 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins 18 May 2017, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-immunogenicity-assessment-therapeutic-proteins-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-immunogenicity-assessment-therapeutic-proteins-revision-1_en.pdf) [Zugriff: 27.05.2023]

41 Shah A et al. Improved Pharmacokinetics with BAY 81-8973 Versus Antihemophilic Factor (Recombinant) Plasma/Albumin-Free Method: A Randomized Pharmacokinetic Study in Patients with Severe Hemophilia A. Clinical pharmacokinetics vol. 56,9 (2017): 1045-1055. doi:10.1007/s40262-016-0492-2

und 3) fehlende Bioäquivalenz mit einem SHL-Vergleichsmedikament auf Grundlage der Biodifferenzkriterien von FDA und EMA.<sup>42</sup>

Anhand dieser Kriterien sind Rurioctocog alfa pegol, Damoctocog alfa pegol, Turoctocog alfa pegol und Efmoroctocog alfa als EHL-Präparat zu klassifizieren, während Octocog alfa, Moroctocog alfa, Simoctocog alfa und Turoctocog alfa zu den SHL-Präparaten gezählt werden. Lonoctocog alfa ist zwar mit modifizierten pharmakokinetischen Merkmalen konzipiert. Allerdings liegt im Vergleich mit Octocog alfa das 90%-Konfidenzintervall für das AUC-Verhältnis unter 1,25 und die Halbwertszeit ist im Vergleich nur um 1,09 verlängert. Somit ist auch Lonoctocog alfa als SHL-Präparat zu klassifizieren.<sup>42</sup>

Die Halbwertszeit von EHL-Präparaten wird mithilfe von unterschiedlichen Modifikationstechniken verlängert, darunter die Bindung von Polyethylenglykol (PEG)-Molekülen (Pegylierung) und die Fusion mit anderen Proteinen wie dem kristallisierbaren Fragment von IgG1 (Fc-Fusion).<sup>43</sup> Durch die verlängerte Halbwertszeit der EHL-Produkte ist es möglich, die Prophylaxe mit größeren zeitlichen Abständen zwischen der intravenösen Applikation der Präparate durchzuführen als bei der Behandlung mit SHL. Im Vergleich ist die Dosierung für jede Applikation jedoch höher.

Efmoroctocog alfa ist ein Fc-Fusions-EHL, das mit einer prophylaktischen Dosis von 25 bis 65 IE/kg alle 3 bis 5 Tage angewendet wird. Damoctocog alfa pegol, Rurioctocog alfa pegol und Turoctocog alfa pegol wurden zur Verlängerung ihrer Halbwertszeit mit 20 kDa-, 40 kDa- bzw. 60 kDa-Anteilen pegyliert. Die pegylierten EHL-Präparate werden für die Prophylaxe mit den folgenden Schemata angewendet: 40 bis 50 IE/kg alle drei bis vier Tage (Rurioctocog alfa pegol)<sup>34</sup>, 50 IE/kg alle vier Tage (Turoctocog alfa pegol) und wahlweise 45 bis 60 IE/kg alle fünf Tage, 60 IE/kg alle sieben Tage oder 30 bis 40 IE/kg zweimal wöchentlich, je nach individuellem Blutungsprofil und Patienten (Damoctocog alfa pegol). Im Vergleich werden SHL-Präparate standardmäßig alle 2 bis 3 Tage mit einer Dosierung von 20 bis 40 IE/kg bzw. 20 bis 50 IE/kg für die Prophylaxe von erwachsenen Patienten angewendet.

Alle EHL-Präparate ermöglichen, die Zeit zwischen den Infusionen zu verlängern. Das Ausmaß der Halbwertszeitverlängerung unterscheidet sich jedoch zwischen den Produkten. In-silico wurden erhebliche Unterschiede zwischen den PK-Parametern der unterschiedlichen EHL-Präparate festgestellt. Damoctocog alfa pegol zeigt dabei einen größeren Anstieg der AUC und eine bessere Zielerreichung als Rurioctocog alfa pegol und Efmoroctocog alfa.<sup>44</sup> Die Halbwertszeitverlängerung variiert zudem zwischen Patienten bei Behandlung mit dem gleichen EHL-Präparat aufgrund ihres individuellen Blutungsphänotyps, ihrer Lebensweise, ihres Alters (Kinder haben eine kürzere Faktor-VIII-Halbwertszeit) und der individuellen PK. Daher können nicht alle Patienten auf die gleiche Weise behandelt werden, sondern die Individualisierung der Behandlung ist nach wie vor von entscheidender Bedeutung.<sup>44,45</sup> Bei 25 Jugendlichen, die von Efmoroctocog alfa auf Rurioctocog alfa pegol umgestellt wurden, wurde eine erhebliche interindividuelle Variabilität der PK beobachtet. Dies macht eine Vorhersage der PK-Reaktion beim Wechsel von einem Faktor-VIII-Produkt zu einem anderen nicht möglich.<sup>42</sup>

---

42 Di Minno A et al. Perspective - The case for zero bleeds and drug bioequivalence in the treatment of congenital hemophilia A in 2021. Blood Rev. 2021 Nov;50:100849. doi: 10.1016/j.blre.2021.100849. Epub 2021 May 7.

43 Kozma GT et al. Anti-PEG antibodies: Properties, formation, testing and role in adverse immune reactions to PEGylated nano-biopharmaceuticals. Adv Drug Deliv Rev. 2020;154-155:163-175. doi: 10.1016/j.addr.2020.07.024. Epub 2020 Aug 1

44 Bukkems LH et al. Comparison of the Pharmacokinetic Properties of Extended Half-Life and Recombinant Factor VIII Concentrates by In Silico Simulations. Thrombosis and haemostasis vol. 121,6 (2021): 731-740. doi:10.1055/s-0040-1721484

45 Mahlangu J et al. Defining extended half-life rFVIII-A critical review of the evidence Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia vol. 24,3 (2018): 348-358. doi:10.1111/hae.13438

*Zusammengefasst sind die erfassten Wirkstoffe nicht pharmakologisch vergleichbar und die Festbetragsgruppenfestlegung folglich nicht zulässig:*

- *Patienten mit Hämophilie A reagieren hochindividuell auf die einzelnen verfügbaren Faktor-VIII-Präparate. Daher ist die Prophylaxe von Patienten mit Faktor-VIII-Präparaten zu personalisieren, insbesondere um das Risiko von Hemmkörperbildung zu minimieren. Hierbei ist auf die inter- und intraindividuelle Pharmakokinetik zu achten*
- *Rekombinante Faktor-VIII-Präparate sind hochkomplexe Moleküle, die in aufwändigen biotechnologischen Verfahren aus Zellkulturen hergestellt werden. Aspekte der individuellen Herstellungsprozesse der einzelnen Wirkstoffe – darunter das zu exprimierende Gen, die exprimierende Zelllinie, posttranslationale Modifikationen wie Glykosylierung und Tyrosinsulfatierung sowie die Aufreinigung der Proteine – beeinflussen dabei die Immunogenität, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der einzelnen Präparate, mit entsprechenden Auswirkungen auf individuelle Therapiemöglichkeiten.*
- *Zudem unterscheiden sich EHL-Präparate aufgrund von zusätzlichen Proteinmodifikationen wie Pegylierung oder Fc-Fusion grundlegend in ihrer molekularen Struktur von SHL-Präparaten und sind folglich auch in der Prophylaxe anders anzuwenden. So weichen Applikationshäufigkeit und Dosierung von EHL-Präparaten aufgrund unterschiedlicher Bioverfügbarkeit stark von denen der SHL-Präparate ab.*

*Die Wahl des passenden Faktor-VIII-Präparats für die Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A ist daher nicht nur vom einzelnen Patienten abhängig, sondern auch von der individuellen Pharmakologie des Präparats. Eine pharmakologische Vergleichbarkeit der erfassten Wirkstoffe in der geplanten Festbetragsgruppe ist somit nicht gegeben.*

## **Bewertung**

Nach § 35 Absatz 5 SGB V sind Festbeträge so festzusetzen, dass sie im Allgemeinen eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche sowie in der Qualität gesicherte Versorgung gewährleisten. Sie haben Wirtschaftlichkeitsreserven auszuschöpfen, sollen einen wirksamen Preiswettbewerb auslösen und haben sich deshalb an möglichst preisgünstigen Versorgungsmöglichkeiten auszurichten; soweit wie möglich ist eine für die Therapie hinreichende Arzneimittelauswahl sicherzustellen.

Die Stellungnehmenden beschreiben in ihren Einwänden Unterschiede zwischen den in die Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffen und wenden ein, dass die Wirkstoffe nicht pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar seien. Unter anderem führen sie Unterschiede der Pharmakokinetik (Halbwertszeit), die auch in unterschiedlichen Dosisintervallen resultieren, auf. Eine Stellungnehmerin beschreibt außerdem, dass sich die Proteinstruktur der Wirkstoffe hinsichtlich des Vorhandenseins der B-Domäne unterscheiden.

Die in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe Damoctocog alfa pegol, Efmoroctocog alfa, Lonoctocog alfa, Morooctocog alfa, Octocog alfa, Rurioctocog alfa pegol, Simoctocog alfa, Turoctocog alfa und Turoctocog alfa pegol erweisen sich als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar. Alle einbezogenen Wirkstoffe gehören zur Substanzklasse der Blutgerinnungsfaktoren (ATC-Code B02BD). Bei allen handelt es sich um den rekombinant hergestellten Blutgerinnungsfaktor VIII. Die Wirkstoffe ersetzen den bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie A fehlenden Blutgerinnungsfaktor VIII, wodurch eine vorübergehende Korrektur des Mangels und der Blutungsneigung erfolgt. Den Wirkstoffen ist damit ein für die pharmakologische Vergleichbarkeit maßgeblich bestimmender vergleichbarer Wirkmechanismus gemein. Eine alle Aspekte der Wirkstoffe betreffende, vollständige Übereinstimmung wird mit den Regelungen in der Verfahrensordnung für eine Festbetragsgruppenbildung der Stufe 2 nicht gefordert.

Alle von der Festbetragsgruppe umfassten rekombinant hergestellten Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate haben aufgrund ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung in den Anwendungsgebieten „Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)“ einen gemeinsamen Bezugspunkt, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt. Ein solitäres Anwendungsgebiet weist keines der einbezogenen Arzneimittel auf.

Unterschiede in der Pharmakokinetik und -dynamik sind zwar als Kriterium für die Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Absatz 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V grundsätzlich relevant, stehen aber in diesem Fall einer pharmakologischen Vergleichbarkeit der einbezogenen Wirkstoffe nicht entgegen.

Unterschiedliche Halbwertszeiten und daraus resultierende unterschiedliche Dosierungsintervalle sind insoweit unerheblich. Sofern daraus ein therapierelevanter höherer Nutzen abgeleitet wird, ergibt sich dieser nicht aus den unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften der Wirkstoffe, sondern wäre als therapeutische Verbesserung anhand von klinischen Studien nachzuweisen.

Eine Stellungnehmerin weist auf das gültige Wirkstoffpatent (Basispatent) von Turoctocog alfa pegol sowie auf die längere Halbwertszeit hin und zitiert mit Blick auf eine therapeutische Verbesserung durch Produkte mit längerer Halbwertszeit die Studien von McCall<sup>13</sup> und Sun<sup>14</sup>. Bei der vorgelegten Publikation von McCall<sup>13</sup> handelt es sich um einen Abstract (Kongressbeitrag). Die Autoren beschreiben eine retrospektive Analyse von verschiedenen Outcomeparametern in Anhängigkeit von der Anwendung von Extendet-Half-Life (EHL)- und Standard-Half-Life (SHL)-Produkten. Sie berichten, dass unter Anwendung von EHL-Produkten die Blutungsrate signifikant reduziert war, machen aber keine Angaben zum Ausmaß der Reduktion. Abgesehen davon, dass es sich aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nur um eine hypothesengenerierende und keine hypothesentestende Studie handeln kann, kann die Studie schon nicht in die Auswertung mit einbezogen werden, da aufgrund der fehlenden Publikation keine valide Bewertung der Studie möglich ist.

Bei der Studie von Sun<sup>14</sup> handelt es sich um eine multizentrische prospektive Kohortenstudie in der Patientinnen und Patienten, die von SHL- zu EHL-Produkten gewechselt haben mit solchen verglichen wurden, die dauerhaft SHL-Produkte erhielten. Es wurden patientenberichtete Outcomes erhoben. Dabei wurde in der Gruppe in der ein Wechsel stattfand u. a. eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität festgestellt. Bei der Studie handelt es sich um eine Beobachtungsstudie an einer kleinen Patientengruppe, die Zuteilung zu den Behandlungsarmen erfolgte nicht zufällig und sie weist daher ein hohes Risiko für Verzerrungen auf. Die Autoren selbst diskutieren, dass es z. B. einen Selektionsbias mit Blick auf die Patientinnen und Patienten die gewechselt haben gebe und dass es Confounder geben könne, die in der Studie nicht untersucht wurden (z. B. Einkommen und Bildung). Valide Aussagen können aus dieser Studie nicht abgeleitet werden.

Gemäß 4. Kapitel § 25 Absatz 3 VerfO zeigt ein Arzneimittel mit einem patentgeschützten Wirkstoff im Vergleich zu anderen Arzneimitteln derselben Festbetragsgruppe eine therapeutische Verbesserung, wenn es einen therapierelevant höheren Nutzen als andere Arzneimittel dieser Wirkstoffgruppe hat und deshalb, also aufgrund des therapierelevant höheren Nutzens, als zweckmäßige Therapie regelmäßig oder auch für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den anderen Arzneimitteln dieser Gruppe vorzuziehen ist. Eine therapeutische Verbesserung kann sich insbesondere daraus ergeben, dass das Arzneimittel einen therapierelevant höheren Nutzen hat aufgrund einer überlegenen Wirksamkeit gegenüber Standardmitteln in der jeweiligen Vergleichsgruppe oder aufgrund der Verringerung der Häufigkeit oder des Schweregrades therapierelevanter Nebenwirkungen im Vergleich zu den anderen Wirkstoffen der Festbetragsgruppe.



Gemessen hieran konnte eine therapeutische Verbesserung von Turoctocog alfa pegol im Vergleich zu anderen Arzneimitteln derselben Festbetragsgruppe im gemeinsamen Anwendungsgebiet nicht nachgewiesen werden.

Bei den dargestellten Unterschieden zwischen Kovaltry und Advate (beide enthalten Octocog alfa) handelt es sich um Unterschiede der Pharmakokinetik und auf Modellierungen zu dem Erreichen bestimmter Plasmaspiegel. Ein therapierelevanter höherer Nutzen kann daraus nicht abgeleitet werden.

Die beschriebenen Unterschiede stehen der Festbetragsgruppenbildung in Stufe 2 somit nicht entgegen. Die Unterschiede in Bezug auf Dosisintervalle fließen bei der Vergleichsgrößenbestimmung in die Berechnung ein. Den Unterschieden in Hinblick auf die Halbwertszeit und Wirkdauer wird insofern Rechnung getragen.

Stellungnehmende berichten zudem von Unterschieden dahingehend, dass es Antikörper primär gegen die PEG-Moleküle der EHL-Produkte gebe, die die Pharmakokinetik beeinflussten und zitieren die Publikation von Pezeshkpoor.<sup>8</sup> In dieser Studie wurden die Antikörper zweier Patienten gegen ein rekombinantes Faktor-VIII-Produkt, das mit 40-kDa PEG pegyliert ist (Turoctocog alfa pegol) charakterisiert. Die Autoren ziehen das Fazit, dass Anti-PEG-Antikörper in einer reduzierten Wirksamkeit resultieren könnten, dass der Effekt abhängig von der Pegylierungsstelle und der Größe des PEG-Polymers sein könnte und empfehlen ein enges ärztliches Monitoring bei der Umstellung auf pegylierte Wirkstoffe. Hinsichtlich der Prävalenz und die Charakterisierung von bereits vorhandenen und arzneimittelinduzierten Anti-PEG-Antikörper sollten aus Sicht der Autoren größere Studien durchgeführt werden. Eine therapeutische Verbesserung lässt sich hieraus nicht ableiten, dies kann nur anhand von Unterschieden in Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte in klinischen Studien erfolgen. Entsprechende Daten werden nicht vorgelegt.

Auch unterschiedliche biotechnologische Herstellungsverfahren oder Ausgangsmaterialien, Proteinmodifikationen (wie Glykosylierung), Lagerungsvorschriften sowie die gewichtsabhängige und patientenindividuelle Dosierung stehen der Festbetragsgruppenbildung nicht entgegen. Festbeträge sollen Wirtschaftlichkeitsreserven ausschöpfen und einen wirksamen Preiswettbewerb auslösen.

In Bezug auf die unterschiedlichen Applikationssysteme setzt der G-BA voraus, dass die Zulassungsbehörden nur therapeutisch sinnvolle Arzneimittel zulassen, deren sachgerechte Handhabung entsprechend den Angaben der Fachinformationen für den Patienten im Regelfall möglich ist. Die Dauertherapie von Patientinnen und Patienten mit Hämophilie A erfordert zudem unabhängig von dem gewählten Wirkstoff und dem Applikationssystem eine regelmäßige ärztliche Begleitung.

Es obliegt der Entscheidung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes, in der jeweiligen Behandlungssituation ein geeignetes Präparat zu verordnen. Mit einer Festbetragsgruppenbildung werden keine therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert. Erweist sich ein Arzneimittel, für das ein Festbetrag festgesetzt wurde, im Einzelfall als alternativlos, ist in diesem Fall eine aufzahlungsfreie Versorgung sichergestellt (BSG, Urt. v. 3.7.2012 – B 1 KR 22/11 R, Rn. 16 ff.).

Die arzneimittelrechtliche Zulassung keines der in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe erlaubt den Rückschluss, dass ausschließlich mit einem der Wirkstoffe besondere Patientenkollektive zu erschließen sind.

Zu Hemmkörperbildung siehe Bewertung 5. Einwand.

#### **4. Einwand: Einwand: Behandlung von Kindern, Einschränkung von Therapiemöglichkeiten**

*Der BPI weist darauf hin, dass das Zulassungsspektrum der von der Festbetragsgruppenbildung betroffenen Arzneimittel in Bezug auf die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren nicht*

einheitlich ist. Diese Patientengruppe kann nur mit den nicht pegylierten Wirkstoffen der Festbetragsgruppe behandelt werden, die pegylierten Faktor-VIII-Präparate sind für diese Patientengruppe hingegen nicht zugelassen. Gleichzeitig kann nicht davon ausgegangen werden, dass alle Hersteller der nicht pegylierten Wirkstoffe ihren Abgabepreis auf den neu festzusetzenden Festbetrag absenken, so dass Therapieumstellungen erforderlich sein können mit Blick auf gegebenenfalls anfallende Aufzählungen. Dementsprechend ist die Verfügbarkeit von Faktor-VIII-Präparaten für Kinder unter 12 Jahren besonders zu berücksichtigen.

**CSL** führt aus, dass, da der Festbetrag den gesetzlichen Leistungsanspruch des Versicherten nach § 2 Absatz 1 SGB V abbildet, ein Festbetrag nicht zu therapeutischen Einschränkungen führen darf. Dies war ein zentraler Punkt im Gesetzgebungsverfahren zur Schaffung der Festbeträge. Daher findet sich die Gewährleistung, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden dürfen an mehreren Stellen des § 35 SGB V. Nicht nur der GKV-Spitzenverband hat dies bei der Festsetzung der Festbeträge (§ 35 Absatz 5 Satz 2 SGB V) zu beachten, sondern auch bereits der G-BA muss mögliche Therapieeinschränkungen bei der Gruppenbildung berücksichtigen (§ 35 Absatz 1 Satz 5 SGB V). Diese Vorgabe gilt insbesondere auch für Kinder, was daran deutlich wird, dass der Gesetzgeber fordert, dass Darreichungsformen speziell für Kinder bei der Gruppenbildung berücksichtigt werden sollen (§ 35 Abs. 1 Satz 5 2ter Halbsatz SGB V).

Die Substitutionstherapie mit Faktor-VIII-Präparaten stellt für die Patienten eine lebenswichtige Behandlung dar. Daher muss eine dauerhafte Versorgung mit diesen Arzneimitteln für alle Patienten gesichert sein. Eine Unterbrechung der Therapie ist nicht hinnehmbar und kann lebensbedrohlich sein.

Durch die Festbetragsgruppenbildung und die Festsetzung eines Festbetrags ist zu erwarten, dass es nicht für alle Hersteller möglich ist, den Preis auf den Festbetrag abzusenken. Patienten müssen dann von dem einen auf ein alternatives Arzneimittel umgestellt werden und der zusätzliche Bedarf durch andere Hersteller aufgefangen werden. Dies kann kurzfristig zu Versorgungsengpässen und Lieferschwierigkeiten führen. Hinzu kommt, dass für die plasmatischen Faktor-VIII-Präparate das Festbetragsverfahren noch nicht abgeschlossen ist, sodass nicht abgesehen werden kann, ob hier alle Arzneimittel weiter für die Patienten aufzahlungsfrei zur Verfügung stehen. Folglich stellt auch ein Ausweichen auf ein plasmatisches Faktor-VIII-Präparat für Patienten keine sichere Versorgungsmöglichkeit dar.

Ein Versorgungsengpass durch die Festbetragsgruppenbildung ist verstärkt bei den Kindern unter 12 Jahren zu befürchten. Diese Patientengruppe kann nur mit den nicht pegylierten Wirkstoffen der Festbetragsgruppe behandelt werden, da die pegylierten Faktor-VIII-Präparate keine Zulassung für diese Patientengruppe haben. Dadurch stehen für diese Patientengruppe generell weniger Behandlungsoptionen zur Verfügung.

Simuliert man die Festbetragsfestsetzung nach dem Vorgehen des GKV-Spitzenverbands, so wird nur ein Präparat mit der Zulassung für Kinder unter 12 Jahren zum Festbetrag erhältlich sein. Sofern die Anbieter ihre Preise nicht senken, müssten somit alle Kinder auf dieses Präparat oder ein alternatives plasmatisches Präparat umgestellt werden.

Die Versorgungssituation mit Arzneimitteln für Kinder ist derzeit bereits sehr angespannt. Durch eine Festbetragsgruppenbildung für rekombinante Faktor-VIII-Arzneimittel steigt das Risiko, dass es für Kinder auch bei diesen Arzneimitteln zu einem Versorgungsengpass kommt.

**Pfizer** wendet ein, dass da die Behandlung von Patienten mit Hämophilie A mit Faktor-VIII-Präparaten in Form der Prophylaxe bereits im Kleinkindesalter begonnen wird, Kinder von den Risiken einer Umstellung in herausstehendem Maße betroffen wären. Das Risiko von Hemmkörperbildung ist bei jungen Patienten mit Hämophilie A besonders erhöht, insbesondere bei denjenigen, die erst kürzlich eine Behandlung mit Faktor-VIII-Präparaten zur Prophylaxe von Blutungen begonnen haben oder das Präparat zur Prophylaxe gewechselt haben.<sup>7,59</sup>

Die Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A mit Faktor-VIII-Präparaten unterscheidet sich bei Kindern < 12 Jahren in mehreren Punkten von der Behandlung von jugendlichen oder erwachsenen Patienten. Bei Kindern weist der Faktor VIII eine vergleichsweise verkürzte Halbwertszeit und eine schnellere Clearance auf.<sup>46</sup> Die terminale Halbwertszeit von Faktor VIII beträgt bei Kindern im Alter von 1-6 Jahren durchschnittlich ca. 9,4 Stunden, verglichen mit ca. 11 Stunden bei einer kombinierten Gruppe von Jugendlichen und Erwachsenen im Alter von 10 bis 65 Jahren.<sup>47</sup> Daraus folgend sind bei der Behandlung von jüngeren Kindern für gewöhnlich höhere Dosierungen bzw. häufigere Applikationen vom Faktor-VIII-Präparat notwendig.<sup>46</sup> Für gewöhnlich benötigen pädiatrische Patienten mit Hämophilie A für eine Prophylaxe 2 bis 4 Dosen ihres Faktor-VIII-Präparats. Die Versorgung von Kindern mit Hämophilie A ist daher in besonderem Ausmaß zu sichern. Da pegylierte Faktor-VIII-Präparate nur für die Behandlung von Patienten ab 12 Jahren zugelassen sind, wäre die Versorgung der Patientengruppe von Kindern < 12 Jahren durch die Festbetragsgruppenbildung möglicherweise jedoch sogar noch stärker eingeschränkt als die von Patienten ab 12 Jahren.

Es handelt sich bei den Patienten, die Faktor-VIII-Präparate erhalten, um eine vulnerable Patientengruppe, für die eine effektive, risikoarme Behandlung lebensnotwendig ist. Faktor-VIII-Präparate gehören als „essential medicines“ zu den von der WHO als unentbehrlich zur Deckung des Versorgungsbedarfs der Bevölkerung eingeordneten Arzneimitteln.<sup>48</sup> Das Eingehen des Risikos, durch eine medizinisch nicht indizierte Umstellung der Arzneimittel Hemmkörper zu entwickeln, ist insbesondere für die besonders schutzwürdige Patientengruppe von Kindern < 12 Jahren mit Hämophilie A eine unzumutbare Belastung und nicht verhältnismäßig. Eine angemessene Kostenersparnis kann die Gefährdung der Versorgungssituation dieser Patienten nicht rechtfertigen. Entsprechend ist dem Beschluss zur Gruppenbildung aufgrund von unzumutbaren Komplikationen für Kinder und Jugendliche beim Wechsel von Faktor-VIII-Präparaten zu widersprechen.

In diesem Zusammenhang ist auch daran zu erinnern, dass das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) mit Schreiben vom 28. März 2013<sup>49</sup> bereits bei der Festbetragsgruppenbildung zu den Humaninsulinen/Insulinanaloga darauf hingewiesen hat, dass es sich bei Kindern und Jugendlichen um eine besonders schutzwürdige Patientengruppe handelt. Eine erzwungene Therapieumstellung, so das BMG, wäre bei dieser Patientengruppe wegen deren eingeschränkter Therapie- und Kostenverantwortung eine unzumutbare Belastung. Eine Festbetragsgruppe muss daher gewährleisten, dass die zum Festbetrag erhältlichen, aufzahlungsfreien Therapiemöglichkeiten für Kinder und Jugendliche als relevant große Patientengruppe nicht eingeschränkt werden. Daran würde es hier jedoch fehlen.

Pfizer wendet weiter ein, dass die geplante Festbetragsgruppe gegen den Grundsatz verstößt, dass eine Festbetragsgruppenbildung nicht zu einer Einschränkung von Therapiemöglichkeiten führen darf (§ 35 Abs.1 Satz 5 SGB V). Durch das Festsetzen eines Festbetrags für rFVIII-Präparate würde ein bedeutsamer Anteil der Präparate nicht zum Festbetrag erhältlich sein. Um eine aufzahlungsfreie Versorgung zu vermeiden, müssten Patienten daher auf ein anderes Präparat umgestellt werden. Durch den erforderlichen Wechsel des rFVIII-Präparats würde das Risiko

---

46 Mancuso ME et al. Prophylaxis in children with haemophilia in an evolving treatment landscape. Haemophilia. 2021; 27: 889– 896. <https://doi.org/10.1111/hae.14412>

47 Björkman S et al. Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII: the relationships of pharmacokinetics to age and body weight. Blood. 2012 Jan 12;119(2):612-8. doi: 10.1182/blood-2011-07-360594

48 World Health Organization. Model list of essential medicines - 22nd list, 2021. URL: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1374779/retrieve> [Zugriff: 27.05.2023]

49 Bundesministerium für Gesundheit. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 21. Februar 2013 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung und Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen Humaninsulin und Analoga, Gruppe 1, 2 und 3 in Stufe 2 nach § 35 Absatz 1 SGB V Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse Nummer 33 und 33a vom 28. März 2023. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2262/2013-02-21\\_AM-RL-IX-X\\_Humaninsulin-Analoga\\_BMG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2262/2013-02-21_AM-RL-IX-X_Humaninsulin-Analoga_BMG.pdf) [Zugriff: 6. Juni 2023]

für eine Hemmkörperbildung erheblich erhöht werden, was zugleich einen hohen Arbeits- und Kostenaufwand für das Monitoring bei den Ärzten und bei der Diagnostik verursachen würde. Von diesen Folgen wären Kinder mit Hämophilie A in besonderem Maße betroffen.

Einschränkung von Therapiemöglichkeiten und der Verfügbarkeit notwendiger Verordnungsalternativen

Die geplante Festbetragsgruppe verstößt darüber hinaus gegen den Grundsatz, dass eine Festbetragsgruppenbildung nicht zu einer Einschränkung von Therapiemöglichkeiten führen darf (§ 35 Abs.1 Satz 5 SGB V). Festbetragsgruppen müssen gewährleisten, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und ausreichend medizinisch notwendige Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen. Die geplante Festbetragsgruppenbildung ist hiermit nicht vereinbar.

Durch das Festsetzen eines Festbetrags für rekombinante Faktor-VIII-Präparate würde ein bedeutsamer Anteil der Präparate nicht zum Festbetrag erhältlich sein. Um eine aufzahlungsfreie Versorgung zu vermeiden, müssten Patienten daher auf ein anderes Präparat umgestellt werden. Durch den erforderlichen Wechsel des Faktor-VIII-Präparats würde das Risiko für eine Hemmkörperbildung erheblich erhöht werden, was zugleich einen hohen Arbeits- und Kostenaufwand für das Monitoring bei den Ärzten und bei der Diagnostik verursachen würde. Von diesen Folgen wären Kinder mit Hämophilie A in besonderem Maße betroffen.

Dazu im Einzelnen:

Unterschiedliche Anwendungsgebiete

Die pegylierten Faktor-VIII-Präparate Rurioctocog alfa pegol, Damoctocog alfa pegol und Turoctocog alfa pegol sind gemäß ihrer Fachinformationen für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A zugelassen. Alle anderen Präparate der geplanten Festbetragsgruppe sind hingegen zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A zugelassen und können bei allen Altersgruppen – und somit auch bei Patienten bis zu einem Alter von 12 Jahren – angewendet werden (s. Zusammenfassung in Tabelle ). Die EMA hat die Zulassung von Damoctocog alfa pegol, Rurioctocog alfa pegol und Turoctocog alfa pegol auf Patienten ≥ 12 Jahre beschränkt, da ein potentielles Risiko der PEG-Anreicherung bei pädiatrischen Patienten besteht.<sup>53,54</sup>

Tabelle: Anwendungsgebiete der einzelnen Faktor-VIII-Präparate in der geplanten Festbetragsgruppe

Faktor-VIII-Präparat	Hersteller	Anwendungsgebiet	Dosierung bei Prophylaxe
Efmoroctocog alfa (Elocta)	Sobi	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel).  ELOCTA kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	50 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht alle 3 bis 5 Tage. Die Dosis kann je nach Ansprechen des Patienten im Bereich zwischen 25 und 65 I.E./kg angepasst werden
Lonoctocog alfa (Afstyla)	CSL Behring	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel).	Anfangsdosierung beträgt 20 bis 50 I.E./kg 2 bis 3-mal wöchentlich; ggf. Anpassung der Dosis oder Applikationsfrequenz

<i>Faktor-VIII-Präparat</i>	<i>Hersteller</i>	<i>Anwendungsgebiet</i>	<i>Dosierung bei Prophylaxe</i>
		<i>AFSTYLA kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.</i>	
<i>Simoctocog alfa (Nuwiq)</i>	<i>Octapharma</i>	<i>Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Nuwiq kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.</i>	<i>20 bis 40 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht in Abständen von 2 bis 3 Tagen; ggf. Anpassung der Dosis oder Applikationsfrequenz</i>
<i>Turoctocog alfa pegol (Esperoct)</i>	<i>Novo Nordisk</i>	<i>Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Esperoct bei zuvor unbehandelten Patienten sind bisher noch nicht erwiesen.</i>	<i>Die empfohlene Dosis beträgt 50 I.E. Esperoct pro kg Körpergewicht alle 4 Tage; ggf. Anpassung der Dosis oder Applikationsfrequenz</i>
<i>Damoctocog alfa pegol (Jivi)</i>	<i>Bayer</i>	<i>Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Jivi darf bei zuvor unbehandelten Patienten und bei Patienten in einem Alter unter 12 Jahren nicht angewendet werden.</i>	<i>45 bis 60 I.E./kg alle 5 Tage; 60 I.E./kg alle 7 Tage oder 30 bis 40 I.E./kg zweimal wöchentlich</i>
<i>Rurioctocog alfa pegol (Adynovi)</i>	<i>Takeda</i>	<i>Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel). Die Sicherheit und Wirksamkeit von ADYNOVI bei zuvor unbehandelten Patienten ist noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</i>	<i>40 bis 50 I.E. pro kg Körpergewicht zweimal wöchentlich im Abstand von 3 bis 4 Tagen; ggf. Anpassung der Dosis oder Applikationsfrequenz</i>

<i>Faktor-VIII-Präparat</i>	<i>Hersteller</i>	<i>Anwendungsgebiet</i>	<i>Dosierung bei Prophylaxe</i>
<i>Octocog alfa (Advate)</i>	<i>Takeda</i>	<i>Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). ADVATE ist für alle Altersgruppen indiziert.</i>	<i>20 und 40 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht im Abstand von 2 bis 3 Tagen</i>
<i>Turoctocog alfa (NovoEight)</i>	<i>Novo Nordisk</i>	<i>Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). NovoEight kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.</i>	<i>20 bis 40 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht alle zwei Tage oder 20 bis 50 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht 3-mal pro Woche.</i>
<i>Moroctocog alfa (ReFacto AF) 21</i>	<i>Pfizer</i>	<i>Behandlung und Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)  ReFacto AF ist zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern aller Altersstufen, einschließlich Neugeborener, geeignet.  ReFacto AF enthält keinen Von-Willebrand-Faktor und ist folglich nicht für die Behandlung des Von-Willebrand-Jürgens-Syndroms indiziert.</i>	<i>20 bis 40 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht in Intervallen von 2 bis 3 Tagen; ggf. Anpassung der Dosis oder Applikationsfrequenz</i>

## **Bewertung**

Es wird vorgetragen, dass zur Behandlung von Kindern nur die nicht-pegylierten Wirkstoffe zugelassen sind und dass von diesen aktuell nur ein Produkt zum Festbetrag zur Verfügung stehen würde. Dies führe zu Therapiemustellungen und könnte einen Versorgungsengpass für dieses Arzneimittel mit sich führen.

Den Stellungnehmenden wird zugestimmt, dass es sich bei Blutgerinnungsfaktor VIII, plasmatisch um versorgungsrelevante und von der WHO als „essential medicines“ eingestufte Arzneimittel handelt. Therapiemöglichkeiten für Kinder werden durch die Gruppenbildung jedoch nicht eingeschränkt.

Für die Prüfung, ob Therapiemöglichkeiten und medizinische Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen, stellt das Bundessozialgericht (BSG) in seiner Entscheidung vom 17.09.2013 (Az.: B 1 KR 54/12 R) auf 4. Kapitel § 24 der Verfo ab. Danach können als medizinische Verordnungsalternativen auch Arzneimittel aus anderen Wirkstoffgruppen oder Maßnahmen, die auch ohne Arzneimitteltherapie zur Erreichung des therapeutischen Ziels führen, zur Verfü-

gung stehen. Ergänzend wird auch innerhalb einer Festbetragsgruppe geprüft, ob Verordnungsalternativen eingeschränkt werden. So können Fertigarzneimittel, die über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügen, von der Gruppenbildung freigestellt werden. Fertigarzneimittel besitzen ein singuläres Anwendungsgebiet, wenn es innerhalb einer Festbetragsgruppe kein Fertigarzneimittel gibt, das über dieses singuläre Anwendungsgebiet hinaus ein Anwendungsgebiet mit einem anderen Fertigarzneimittel der Festbetragsgruppe teilt und dieses insoweit eine Verbindung zum gemeinsamen Anwendungsgebiet herstellt. Die Voraussetzung, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen, ist in dieser Festbetragsgruppe erfüllt. Innerhalb der Festbetragsgruppe gibt es kein Fertigarzneimittel, das über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügt. Außerhalb der Festbetragsgruppe stehen zur Behandlung der Hämophilie A z. B. mit den plasmatischen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Produkten Verordnungsalternativen zur Verfügung, weshalb keiner der von der Festbetragsgruppe umfassten Wirkstoffe für die Versorgung unverzichtbar ist.

Die Eingruppierung von Arzneimitteln in eine Festbetragsgruppe bedeutet nicht, dass diese Arzneimittel im Sinne der aut-idem-Regelung nach § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V beliebig austauschbar sind. Ebenfalls sind mit einer Festbetragsgruppenbildung keine therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert.

Es obliegt der Entscheidung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes, in der jeweiligen Behandlungssituation ein geeignetes Präparat zu verordnen. Mit einer Festbetragsgruppenbildung werden keine therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert. Erweist sich ein Arzneimittel, für das ein Festbetrag festgesetzt wurde, im Einzelfall als alternativlos, ist in diesem Fall eine aufzahlungsfreie Versorgung sichergestellt (BSG, Urt. v. 3.7.2012 – B 1 KR 22/11 R, Rn. 16 ff.).

Zu Hemmkörperbildung siehe Bewertung 5. Einwand.

## 5. Einwand: Immunogenität, Hemmkörperbildung

*Pfizer wendet ein, dass bei der Behandlung von Patienten mit pegylierten EHL-Präparaten das Risiko, dass das Immunsystem als Reaktion auf die Behandlung Antikörper gegen PEG bildet, besteht. Obwohl freie PEG-Moleküle in Lösung bekanntermaßen nicht immunogen sind, können sie bei einer Konjugation, wie in pegylierten Arzneimitteln, eine Immunantwort auslösen. Das Vorhandensein von Anti-PEG-IgG und -IgM kann aufgrund der Beschleunigung der Arzneimittel-Clearance zu einem Wirksamkeitsverlust führen.<sup>43</sup> Daher sollten Patienten sorgfältig auf Überempfindlichkeitsreaktionen und die Entwicklung von Antikörpern gegen PEG überwacht werden. Bei Nachweis von Anti-PEG-Antikörpern sollte das Präparat abgesetzt und die Patienten auf ein zuvor wirksames Faktor VIII-Produkt umgestellt werden.<sup>50</sup>*

*Im Rahmen von klinischen Studien mit pegylierten Faktor-VIII-Präparaten wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen mit allergischen Symptomen berichtet. Während des klinischen Studienprogramms von Turoctocog alfa pegol entwickelten insgesamt elf Patienten vorübergehende Anti-PEG-Antikörper. Aus Berichten nach der Markteinführung geht hervor, dass das Auftreten von Anti-PEG-Antikörpern auch bei der Umstellung auf Turoctocog alfa pegol beobachtet wurde. Bei einigen Patienten konnten Anti-PEG-Antikörper mit einer niedrigeren als der erwarteten Faktor-VIII-Aktivität in Verbindung gebracht werden.<sup>51</sup> Bei Behandlungen mit Damoctocog alfa pegol wurden Immunantworten in Verbindung mit Antikörpern gegen PEG überwiegend in den ersten 4 Expositionstagen beobachtet. Diese äußerten sich in Symptomen einer akuten Überempfindlichkeitsreaktion und dem Verlust der Arzneimittelwirksamkeit. Niedrige Faktor-VIII-Spiegel nach der Injektion ohne nachweisbare Faktor-VIII-Inhibitoren deuten darauf hin, dass der Verlust der Arzneimittelwirksamkeit wahrscheinlich durch Anti-PEG-Antikörper verursacht wurde.<sup>50</sup>*

---

50 Fachinformation Jivi, Stand November 2020

51 Fachinformation Esperoct, Stand März 2023

Pegylierte Präparate haben zudem Bedenken hinsichtlich langfristiger Nebenwirkungen aufgrund einer möglichen Akkumulation von PEG aufgeworfen. So wurde bei Tieren nach wiederholter Behandlung mit hohen Dosen eine Vakuolisierung in Nierenzellen oder Makrophagen beobachtet.<sup>46</sup> Die pegylierten Faktor-VIII-Präparate weisen untereinander Unterschiede in der Konzentration von PEG auf: Bei Damoctocog alfa pegol beträgt der PEG-Anteil 60 kDa, bei Turoctocog alfa pegol 40 kDa und bei Rurioctocog alfa pegol 20 kDa. Sowohl die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) als auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) haben Bedenken hinsichtlich einer möglichen langfristigen Anreicherung von PEG bei pädiatrischen Patienten geäußert.<sup>52</sup> Die EMA hat in Folge dessen die Zulassung von Damoctocog alfa pegol, Rurioctocog alfa pegol und Turoctocog alfa pegol auf Patienten  $\geq 12$  Jahre beschränkt.<sup>53,54</sup>

Pegylierte EHL-Präparate weisen [außerdem] ein zusätzliches Risiko der Hemmkörperbildung auf und sind aufgrund einer möglichen Anreicherung von PEG im Körper nicht für die Behandlung pädiatrischer Patienten  $< 12$  Jahren zugelassen.

Die Entwicklung von Hemmkörpern stellt die wichtigste therapeutische Komplikation bei der Behandlung von Hämophilie A mit Faktor-VIII-Präparaten dar, die einen deutlichen Anstieg der Morbidität, Mortalität und Behandlungskosten verursacht.<sup>20</sup> Hemmkörper sind gegen den substituierten Faktor-VIII gerichtete, inhibierende Antikörper. Durch die Bildung von Hemmkörpern wird der verabreichte Faktor VIII vom Immunsystem des Patienten als Fremdstoff erkannt und neutralisiert.<sup>21,22</sup> Dies führt zur Hemmung der Faktor-VIII-Wirkung und erschwert die Kontrolle von Blutungen. Das erhöhte Risiko für Blutungen bei Patienten mit Hemmkörpern führt dazu, dass Patienten leichter schwere Symptome wie Schmerzen oder Bewegungseinschränkungen entwickeln.<sup>21,22</sup> Zudem ist das Letalitätsrisiko bei Patienten mit Hemmkörpern gegenüber Patienten ohne Hemmkörpern um 70 % erhöht.<sup>55</sup> Darüber hinaus kann die Entwicklung von Inhibitoren die Lebensqualität der Patienten erheblich belasten.<sup>56</sup> Häufigere Blutungen, längere Blutungszeiten und die Notwendigkeit von komplexeren Behandlungsregimen beeinträchtigen den Alltag der Patienten stark und lösen oft Ängste und zusätzliche psychosoziale Belastungen aus.<sup>56</sup>

Die Behandlung von Patienten mit Hemmkörpern ist aufwändiger und zumeist deutlich kostspieliger als bei Patienten ohne Inhibitoren.<sup>56</sup> In der Folge der Hemmkörperbildung ist die Dosierung von Faktor-VIII-Präparaten komplexer als bei Patienten ohne Hemmkörper. Eine höhere Dosis ist erforderlich, um die neutralisierende Wirkung der Hemmkörper zu überwinden und eine ausreichende Blutstillung zu gewährleisten. Die Einstellung der optimalen Dosierung kann eine langwierige Herausforderung darstellen.<sup>56</sup> Standardmäßig werden zusätzlich zu oder anstelle von einer Immuntoleranz-Induktion mit erhöhten Mengen an Faktor-VIII auch Bypass-Präparate für die Umgehung der Inhibitoren wie aktiviertes Prothrombinkomplexkonzentrat (aPCC) oder rekombinanter aktivierter Faktor VIIa (rFVIIa) eingesetzt, um Blutungen zu behandeln.<sup>7</sup> Zudem kann der bispezifische Antikörper Emicizumab (Hemlibra®) für die

---

52 Food and Drug Administration. Rebinyn. Summary basis for regulatory action. <https://fda.report/media/105625/May-31--2017-Summary-Basis-for-Regulatory-Action---REBINYN.pdf> [Zugriff: 27.05.2023]

53 European Medicines Agency. Refixia EPAR Public assessment report (EMA/346525/2017).

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004178/WC500232819.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004178/WC500232819.pdf) [Zugriff: 27.05.2023]

54 European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion for Jivi. EMA/CHMP/637902/2018. [https://www.ema.europa.eu/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-jivi\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-jivi_en.pdf) [Zugriff: 27.05.2023]

55 Walsh CE, Soucie JM, Miller CH, Network USHTC. Impact of inhibitors on hemophilia a mortality in the United States. American Journal of Hematology; 90(5):400-5; 2015

56 Giangrande PLF et al. European principles of inhibitor management in patients with haemophilia. Orphanet J Rare Dis. 2018 Apr 27;13(1):66. doi: 10.1186/s13023-018-0800-z



Behandlung von Patienten mit Hemmkörpern verwendet werden.<sup>7,57</sup> Diese Präparate sind jedoch teuer und können zwar Blutungen verhindern, aber Hemmkörper nicht dauerhaft eliminieren. Somit müssten Bypass-Präparate oder Emicizumab lebenslang für die Prophylaxe eingesetzt werden.<sup>7</sup> Das Risiko für eine Hemmkörperbildung bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A ist somit nicht nur aus medizinischen, sondern auch aus Kostengründen zu minimieren.

Diverse Faktoren beeinflussen das Risiko, im Zuge der Behandlung mit Faktor-VIII-Präparaten Hemmkörper zu bilden. Sehr junge, zuvor unbehandelte Patienten (previously untreated patients, PUPs), die erst kürzlich eine Behandlung mit Faktor-VIII begonnen haben, tragen mit ca. 50 % das insgesamt höchste Risiko für die Entwicklung von Hemmkörpern<sup>7,58</sup> Dabei entstehen Hemmkörper überwiegend in den ersten 50 Expositionstagen. Patienten mit schwerer Hämophilie A haben allgemein ein höheres Risiko einer Hemmkörperbildung als Patienten mit mittelschwerer oder milder Hämophilie A, wobei Patienten mit jedem Schweregrad Hemmkörper bilden können.<sup>58</sup> Die Intensität der Behandlung, die Wahl des Faktor-VIII-Präparats sowie genotypische Faktoren wie die zugrundeliegende Faktor-VIII-Genmutation und familiäre Veranlagung können außerdem zum Risiko der Hemmkörperbildung beitragen.<sup>59,60,61,62</sup>

Zudem besteht ein erhöhtes Risiko der Hemmkörperbildung infolge einer Therapieumstellung von einem Faktor-VIII-Präparat auf ein anderes.<sup>59,60,61,62</sup> Die Behandlung der Hämophilie A ist sehr individuell auf den einzelnen Patienten zugeschnitten. Die Wahl des geeigneten Faktor-VIII-Präparats ist in Abhängigkeit von Blutungsphänotyp, Alter, Gelenkstatus und individueller Pharmakokinetik zu wählen, sowie der individuellen Patientenpräferenz.<sup>7</sup> Leitlinien empfehlen, dass ein Wechsel zwischen Faktor-VIII-Präparaten nur bei Patienten mit mehr als 150 Expositionstagen infrage kommt.<sup>63</sup> Somit werden Patienten in der herkömmlichen Versorgung ausschließlich mit dem spezifischen Präparat behandelt, auf das sie bereits eingestellt sind.<sup>7,64</sup> Ein Wechsel auf ein anderes Präparat sollte nur dann erwogen werden, wenn eine klinische Verbesserung – wie etwa Vermeidung von Blutungen oder erhöhte Wirksamkeit und Sicherheit – durch das neue Produkt zu erwarten ist.<sup>64</sup> Für Patienten, die einen Hemmkörper in der Vergangenheit entwickelt hatten und innerhalb des letzten Jahres eine Immun-toleranztherapie erfolgreich durchgeführt haben, sollte ein Wechsel des Faktor-VIII-Präparates generell vermieden werden.<sup>65</sup> Ein Patient ist vor einem Produktwechsel über Risiken aufzuklären und trifft die Entscheidung über den Wechsel letztlich selber.<sup>7,64</sup>

Ein Produktwechsel ist stets mit großem Aufwand verbunden. Die Patienten und ihre Betreuer durchlaufen nach dem Wechsel des Faktor-VIII-Präparats eine Phase intensiver klinischer und labordiagnostischer Überwachung, die für die Personalisierung und Optimierung der Prophylaxe

---

57 European Medicines Agency. EPAR: Hemlibra.

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemlibra> [Zugriff: 27.05.2023]

58 van Velzen AS et al. Inhibitors in nonsevere haemophilia A: outcome and eradication strategies. *Thrombosis and haemostasis*; 114(07):46-55; 2015

59 Franchini M et al. Systematic review of the role of FVIII concentrates in inhibitor development in previously untreated patients with severe hemophilia a: a 2013 update. *Seminars in thrombosis and hemostasis. Seminars in thrombosis and hemostasis*; 39(07):752-66, 2013

60 Dimichele D. Immune tolerance therapy for factor VIII inhibitors: moving from empiricism to an evidence-based approach. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 5:143-50, 2007

61 Gouw SC et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A *New England Journal of Medicine*; 368(3):231-9; 2013

62 Iorio A et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 8(6):1256-65; 2010

63 Rayment R et al. Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. *British Journal of Haematology*; 190(5):684-95; 2021

64 Srivastava A et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020 Aug;26 Suppl 6:1-158. doi: 10.1111/hae.14046. Epub 2020 Aug 3. Erratum in: *Haemophilia*. 2021 Jul;27(4):699

65 Collins P et al. The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO. *Haemophilia*. 2016 Jul;22(4):487-98. doi: 10.1111/hae.13013

laxeschemata und der Ergebnisse der Prophylaxe entscheidend ist.<sup>66</sup> Nach dem Wechsel auf ein anderes Faktor-VIII-Präparat – insbesondere bei einem Wechsel auf ein Faktor-VIII-Präparat mit verlängerter Halbwertszeit – wird empfohlen, zunächst PK-Daten (Recovery und Halbwertszeit) zu erheben, um das Therapieregime (Dosis und Frequenz) entsprechend anzupassen bzw. zu optimieren. Nach der Umstellung auf ein EHL-Faktor-VIII Präparat sollten Patienten zunächst über 3 Monate alle 4 Wochen insbesondere auf mögliche Blutungsereignisse kontrolliert werden. Zusätzlich wird empfohlen nach 10 Expositionstagen auch ein Hemmkörper-Screening durchzuführen.<sup>65</sup> Es ist wichtig sicherzustellen, dass das für das Monitoring eingebundene Labor Zugang zum richtigen Assay für das verwendete Faktor-VIII-Präparat hat und sich der Grenzen bewusst ist, die mit der Überwachung von lang wirkenden Produkten verbunden sind.<sup>67</sup> Für die Labore bedeutet dies, dass das gesamte Repertoire an Assays, das für die verschiedenen Faktor-VIII-Präparate erforderlich ist, validiert ist, zur Verfügung steht und auch stets zeitnah aktualisiert werden muss.<sup>67</sup> Zudem müssen Patienten bei der Umstellung von einem SHL- auf ein EHL-Produkt geschult werden, damit sie ihr Behandlungsmanagement und ihren Lebensstil an das neue Regime anpassen und die möglichen Veränderungen in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit frühzeitig erkennen können.

Es ist davon auszugehen, dass durch das Festsetzen eines Festbetrags für rekombinante Faktor-VIII-Präparate ein bedeutsamer Anteil der Präparate nicht zum Festbetrag erhältlich sein wird. Um eine hohe Aufzählung der betroffenen Patientengruppe zu vermeiden, müssten Patienten infolgedessen auf ein anderes Präparat umgestellt werden. Durch einen Wechsel des Faktor-VIII-Präparats aufgrund des Festbetrags würde das Risiko für eine Hemmkörperbildung unnötig erhöht werden. Darüber hinaus würden vermehrte Wechsel von Faktor-VIII-Präparaten auch einen hohen Arbeits- und Kostenaufwand fürs Monitoring bei den Ärzten und bei der Diagnostik verursachen, damit weiterhin eine sichere Versorgung der Patienten gewährleistet werden kann.

## Bewertung

Wie von der Stellungnehmerin ausgeführt, stellt die Hemmkörperbildung eine Komplikation bei der Behandlung der Hämophilie A dar und Erkrankte müssen bei der Behandlung mit Blutgerinnungsfaktoren hinsichtlich einer Hemmkörperentwicklung überwacht werden. Das Risiko der Entwicklung einer Hemmkörperbildung ist multifaktoriell.

Ob ein Präparatewechsel das Risiko erhöht, ist aus der vorgelegten Literatur und den widersprüchlichen Ergebnissen nicht eindeutig ableitbar. In der Meta-Analyse von Iorio<sup>62</sup> wurde ein höheres Risiko nach Präparatewechsel beschrieben, in der Studie von Gouw<sup>61</sup> war das Risiko nach Präparatewechsel nicht erhöht (siehe *Supplementary Appendix*<sup>68</sup>). Nach Empfehlung der Leitlinie von Rayment<sup>63</sup> kann eine Umstellung nach 150 Expositionstagen bei Patientinnen und Patienten, bei denen noch keine Hemmkörperbildung aufgetreten ist, erfolgen. Die Autorinnen und Autoren führen aus, dass keine Daten für eine Umstellung nach Hemmkörperbildung vorliegen. In der Leitlinie der World Federation of Hemophilia (WFH), Srivastava<sup>64</sup>, wird ausgeführt, dass aktuelle Evidenz nicht darauf hindeutet, dass ein Produktwechsel das Risiko für Hemmkörperbildung erhöht („*For patients with hemophilia A who switch to another type or brand of factor product, the WFH has no preference for the choice of specific type of therapy, as current evidence indicates product switching does not increase risk of inhibitor development.*“)

---

66 Coppola, Antonio et al. Current Choices and Management of Treatment in Persons with Severe Hemophilia A without Inhibitors: A Mini-Delphi Consensus. *Journal of clinical medicine* vol. 11,3 801. 2 Feb. 2022, doi:10.3390/jcm11030801

67 Lester W, Reilly-Stitt C. Pitfalls in laboratory monitoring of treatment in people with Haemophilia. *Blood Rev.* 2022 Sep;55:100946. doi: 10.1016/j.blre.2022.100946.

68 Supplementary Appendix zu Gouw 2013, verfügbar unter

[https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1208024/suppl\\_file/nejmoa1208024\\_appendix.pdf](https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1208024/suppl_file/nejmoa1208024_appendix.pdf)

Studien, aus denen Unterschiede hinsichtlich der Hemmkörperbildung zwischen den in die Festbetragsgruppenbildung einbezogenen Arzneimitteln hervorgehen, werden nicht vorgelegt.

Es obliegt der Entscheidung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes, in der jeweiligen Behandlungssituation ein geeignetes Präparat zu verordnen. Mit einer Festbetragsgruppenbildung werden keine therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert. Erweist sich ein Arzneimittel, für das ein Festbetrag festgesetzt wurde, im Einzelfall als alternativlos, ist in diesem Fall eine aufzahlungsfreie Versorgung sichergestellt (BSG, Urt. v. 03.07.2012 – B 1 KR 22/11 R, Rn. 16 ff.).

Dass es bei Anwendung von EHL-Produkten zur Bildung von Anti-PEG-Antikörpern kommen kann und dass langfristig eine Akkumulation von PEG erfolgen kann, spricht nicht gegen die Festbetragsgruppenbildung.

Es ergeben sich für den G-BA derzeit keine hinreichenden Anhaltspunkte, abweichend von der mit § 35 Absatz 1 Satz 2 Halbsatz 1 und Satz 3 Halbsatz 1 SGB V verbundenen Maßgabe auf den Inhalt der arzneimittelrechtlichen Zulassung abzustellen, ergänzende Unterlagen insoweit heranzuziehen, als sie Anlass geben für die Gruppenbildung bedeutsame Therapiehinweise, Verordnungseinschränkungen oder Verordnungsaußschlüsse insbesondere für die EHL-Produkte bzw. einzelne EHL-Produkte zu erlassen (dazu auch BSG, Urt. v. 17.09.2013 – B 1 KR 54/12 R, Rn. 29).

Zur Bildung von Anti-PEG-Antikörpern siehe auch Bewertung 3. Einwand.

## 6. Einwand: Unterschiede Dosierung, Vergleichsgrößenberechnung

*Der vfa weist darauf hin, dass die aktuelle Vorgehensweise des G-BA für die Berechnung der Wirkstärkenvergleichsgröße (wvg) mit lediglich zwei Nachkommastellen zu einer Verzerrung zwischen den einzelnen Pharmazentralnummern je Wirkstoff und somit zu einer im weiteren Prozess inadäquaten Abbildung der Kosten führt.*

*Diese Verzerrung bei den Wirkstärkenvergleichsgrößen ist insbesondere vor dem Hintergrund unverhältnismäßig, dass bei den rekombinanten Faktor-VIII-Produkten die Wirkstärken lediglich ein Maß für die Packungsgröße darstellen. Die Umstellung auf eine Berechnung mit drei Nachkommastellen würde der Verzerrung deutlich entgegenwirken.*

*DGHO und GTH führen aus, dass in den Eckpunkten der Entscheidung festgestellt wird, dass abweichend von der Bestimmung der Vergleichsgröße nach Anlage I zum 4. Kapitel Verfo in diesem Fall die rechnerisch mittlere Einzeldosis bezogen auf die durchschnittliche Applikation in der Woche herangezogen wird, um die Wirkstoffe untereinander vergleichbar zu machen. Die von der geplanten Festbetragsgruppe umfassten Wirkstoffe werden patientenindividuell gewichtsadaptiert dosiert.*

*Diese Systematik zum Vergleich der einzelnen rekombinanten Faktor VIII Konzentrate unterscheidet sich deutlich zu dem Verfahren, das in der Festbetragsgruppe für den Faktor VIII aus Humanplasma gewählt wurde. Grundlage des Vergleichs beim rekombinanten Faktor VIII sind die Dosierungsempfehlungen in den einzelnen Fachinformationen. Dieses Verfahren ist transparent und nachvollziehbar, aber wir möchten zu bedenken geben, dass in der Hämophilie A die Dosierung der Faktorenkonzentrate nicht nach Fachinformation, sondern anhand der aktuellen Leitlinien erfolgt<sup>69</sup>.*

*In der Leitlinie wird empfohlen, dass Patienten mit einer schweren Hämophilie A unter der Prophylaxe mit Faktor VIII- Konzentraten weitgehend blutungsfrei sein sollen. Um das zu*

---

69 Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten von 2022.

erreichen, sollen Faktor VIII-Talspiegel von 3-5 % angestrebt werden. Aufgrund der Unterschiede der individuellen Pharmakokinetik können sich daher Dosierungen bei unterschiedlichen Patienten erheblich unterscheiden und von der Fachinformation abweichen. Daher hat sich im klinischen Alltag durchgesetzt, dass 1 Einheit Faktor VIII unabhängig von dem verwendeten rekombinanten Faktor VIII Konzentrat einer Einheit Faktor VIII entspricht. Das gilt analog für die 4 halbwertzeitverlängerten rekombinanten Faktor VIII Präparate. Die Informationen Fachinformation bezieht sich in der Regel auf die Dosierungen, die in den Zulassungsstudien verwendet wurden und sind nur ein Anhalt im Hinblick auf die individuelle Dosisfindung.

**Bayer** führt aus, dass, auch wenn im Rahmen der Gruppenbildung erste Schritte unternommen wurden, die Dosierungen der Produkte gemäß Fachinformation und die damit zusammenhängenden unterschiedlichen Mengenbedarfe bei der Therapie zu berücksichtigen, diese Unterschiede nicht ausreichend abgebildet sind. Diese Unterschiede beruhen auf den produktspezifischen Zulassungen. Insbesondere die unterschiedlichen Dosierungsintervalle, die aus der Fachinformation hervorgehen, führen bei der Bildung einer Festbetragsgruppe zu einer deutlichen Verzerrung zwischen den Produkten mit dem Wirkstoff Octocog alfa. Dementsprechend ist eine Adjustierung zwingend notwendig.

Im Rahmen der im G-BA Beschluss durchgeführten Vergleichsgrößenberechnung werden die unterschiedlichen Angaben der Dosierungsintervalle entsprechend der Zulassungen für die rekombinanten FVIII-Produkte größtenteils berücksichtigt. Dieses von der G-BA Verfahrensordnung abweichende Vorgehen ist grundsätzlich zu begrüßen. Jedoch werden die verschiedenen Zulassungen für Produkte mit dem Wirkstoff Octocog alfa nur unzureichend berücksichtigt. Dies führt zu einer deutlichen Verzerrung in der Vergleichsgröße von Kovaltry.

So hat der G-BA bisher für alle Produkte mit dem Wirkstoff Octocog alfa eine durchschnittliche Applikationsfrequenz von 2,7 verwendet. Jedoch hat zum Beispiel Advate in der Prophylaxe laut der Fachinformation ein Intervall für Erwachsene von „alle 2-3 Tage“, was zu einer Applikationsfrequenz von 2,9 führt (im Detail:  $2,9 = ((7/2) + (7/3)) / 2$ ). Bei Verwendung der vorläufigen Vergleichsgröße mit 85kg (2.550) würde dies zu einer Vergleichsgröße von 7.395 führen ( $= 2.550 \times 2,9$ ).

Bei Kovaltry beträgt das Intervall in der Langzeitprophylaxe laut Zulassung jedoch „zwei- bis dreimal pro Woche“, was zu einer Applikationsfrequenz von 2,5 führt (im Detail:  $2,5 = (2+3) / 2$ ). Bei Verwendung der vorläufigen Vergleichsgröße bei 85kg (2.550) würde dies zu einer Vergleichsgröße von 6.375 führen ( $= 2.550 \times 2,5$ ).

Laut G-BA wurde jedoch eine durchschnittliche Applikationsfrequenz über alle Octocog alfa Produkte von 2,7 herangezogen, was zu einer gleichen Vergleichsgröße von 6.885 führt. Die verschiedenen Applikationsfrequenzen sind auf Unterschiede in den Details der Wirkstoffe zurückzuführen, wie unter Ziffer II beschrieben und letztendlich auf die unterschiedlichen Zulassungen.

Damit kommt es für Kovaltry zu einer deutlichen Verzerrung in den Vergleichsgrößen aufgrund der von der Fachinformation abweichenden Verwendung der durchschnittlichen Applikationsfrequenz. Diese Verzerrung sollte bei Kovaltry dringend behoben werden, indem die tatsächlichen Dosierungsintervalle gemäß der Zulassung von Kovaltry bei der Bestimmung der Applikationsfrequenz angewendet werden.

Bayer wendet weiter ein, dass bei der technischen Berechnung der Wirkstärkenvergleichsgröße (wvg) nach der aktuellen Vorgehensweise des G-BA eine Verzerrung zwischen den Wirkstärken aufgrund der Berücksichtigung von nur zwei Nachkommastellen erfolgt. Dies führt zu einer inadäquaten Abbildung der Kosten. Da die Wirkstärken bei den rekombinanten FVIII-Produkten lediglich die Packungsgröße in internationalen Einheiten abbilden, führt dieses Vorgehen zu deutlich unterschiedlichen Preisen je Pharmazentralnummer innerhalb eines Wirkstoffes. Daher ist eine Anpassung der Berechnung mit drei Nachkommastellen zur adäquaten Abbildung der Wirkstärkenvergleichsgröße zwingend erforderlich

Die aktuelle Vorgehensweise des G-BA für die Berechnung der Wirkstärkenvergleichsgröße (wvg) mit zwei Nachkommastellen führt zu einer Verzerrung zwischen den einzelnen Pharmazentralnummern je Wirkstoff und somit zu einer im weiteren Prozess inadäquaten Abbildung der Kosten. Diese Verzerrung bei den Wirkstärkenvergleichsgrößen ist insbesondere vor dem Hintergrund unverhältnismäßig, da bei den rekombinanten FVIII-Produkten die Wirkstärken lediglich ein Maß für die Packungsgröße darstellen. Die Umstellung auf eine Berechnung mit 3 Nachkommastellen würde der Verzerrung deutlich entgegenwirken, wie in den nachfolgenden Tabellen eindeutig ersichtlich ist (Vergleich der Wirkstärkenvergleichsgrößen mit zwei und drei Nachkommastellen).

**wvg auf 2 Nachkommastellen gerundet (aktuelle Vorgehensweise G-BA)**

Wirkstoff	VG	250 I.E.	500 I.E.	750 I.E.	1000 I.E.	1500 I.E.	2000 I.E.	3000 I.E.	4000 I.E.
Damoctocog alfa pegol	6248	0,04	0,08		0,16		0,32	0,48	
Efmoroctocog alfa	7650	0,03	0,07	0,10	0,13	0,20	0,26	0,39	0,52
Lonoctocog alfa	7438	0,03	0,07		0,13	0,20	0,27	0,40	
Moroctocog alfa	7395	0,03	0,07		0,14		0,27	0,41	
Octocog alfa*	6885	0,04	0,07		0,15	0,22	0,29	0,44	
Rurioctocog alfa pegol	7650	0,03	0,07		0,13		0,26	0,39	
Simoctocog alfa	7395	0,03	0,07		0,14		0,27	0,41	0,54
Turoctocog alfa	9118	0,03	0,05		0,11	0,16	0,22	0,33	
Turoctocog alfa pegol	7650		0,07		0,13	0,20	0,26	0,39	

**wvg auf 3 Nachkommastellen gerundet (Vorschlag von Bayer Vital GmbH)**

Wirkstoff	VG	250 I.E.	500 I.E.	750 I.E.	1000 I.E.	1500 I.E.	2000 I.E.	3000 I.E.	4000 I.E.
Damoctocog alfa pegol	6248	0,040	0,080		0,160		0,320	0,480	
Efmoroctocog alfa	7650	0,033	0,065	0,098	0,131	0,196	0,261	0,392	0,523
Lonoctocog alfa	7438	0,034	0,067		0,134	0,202	0,269	0,403	
Moroctocog alfa	7395	0,034	0,068		0,135		0,270	0,406	
Octocog alfa*	6885	0,036	0,073		0,145	0,218	0,290	0,436	
Rurioctocog alfa pegol	7650	0,033	0,065		0,131		0,261	0,392	
Simoctocog alfa	7395	0,034	0,068		0,135		0,270	0,406	0,541
Turoctocog alfa	9118	0,027	0,055		0,110	0,165	0,219	0,329	
Turoctocog alfa pegol	7650		0,065		0,131	0,196	0,261	0,392	

### Differenz der wvg bei Rundung nach 3 ggü. 2 Nachkommastellen

Wirkstoff	VG	250 I.E.	500 I.E.	750 I.E.	1000 I.E.	1500 I.E.	2000 I.E.	3000 I.E.	4000 I.E.
Damoctocog alfa pegol	6248	0,000	0,000		0,000		0,000	0,000	
Efmoroctocog alfa	7650	- 0,003	0,005	0,002	- 0,001	0,004	- 0,001	- 0,002	- 0,003
Lonoctocog alfa	7438	- 0,004	0,003		- 0,004	- 0,002	0,001	- 0,003	
Moroctocog alfa	7395	- 0,004	0,002		0,005		0,000	0,004	
Octocog alfa*	6885	0,004	- 0,003		0,005	0,002	0,000	0,004	
Rurioctocog alfa pegol	7650	- 0,003	0,005		- 0,001		- 0,001	- 0,002	
Simoctocog alfa	7395	- 0,004	0,002		0,005		0,000	0,004	- 0,001
Turoctocog alfa	9118	0,003	- 0,005		0,000	- 0,005	0,001	0,001	
Turoctocog alfa pegol	7650		0,005		- 0,001	0,004	- 0,001	- 0,002	

\* Die hier dargestellte Berechnung der Wirkstärkenvergleichsgrößen zur Erläuterung der Nachkommastellenproblematik erfolgt für Octocog alfa auf Basis der Vergleichsgröße gemäß vorliegendem G-BA-Beschluss, jedoch weist Bayer Vital GmbH darauf hin, dass unterschiedliche Vergleichsgrößen für Kovaltry, Advate und Recombinate zwingend berücksichtigt werden sollten (siehe Ziffer III).

**CSL** führt aus, dass der G-BA gemäß § 35 Absatz 1 Satz 8 SGB V die zur Berechnung der Festbeträge notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder anderen geeigneten Vergleichsgrößen zu ermitteln hat. Nach einem Urteil des Bundessozialgerichts sind andere Vergleichsgrößen genau dann geeignet, wenn die aufzuwendenden Arzneimittelkosten unabhängig vom jeweiligen Wirkstoff für die von jedem Versicherten individuell benötigte Arzneimitteldosis annähernd gleich sind (Urteil vom 01.03.2011 – B 1 KR 10/10 R, Rn. 84).

Im Falle der geplanten Festbetragsgruppe der rekombinanten Faktor-VIII-Präparate hat der G-BA die mittleren Applikationsdosierungen und -häufigkeiten der einzelnen Wirkstoffe gemäß ihrer Fachinformationen als Grundlage zur Berechnung der Vergleichsgrößen (Wirkstoffverbrauch pro Woche für die Prophylaxe eines 85 kg schweren Patienten) verwendet. Das Vorgehen des G-BA ist unseres Erachtens nicht sachgerecht. Beispielsweise werden Spannen wie „20 bis 50 I.E./kg“ und „alle 2-3 Tage“ durch die Intervallmitten 35 I.E./kg bzw. 2,5 ersetzt. Darüber hinaus wird nicht berücksichtigt, dass sich die Angaben der Fachinformationen nur auf den Therapieanfang beziehen und die Dosierung im Laufe der Behandlung je nach dem Ansprechen der Patienten angepasst werden kann. Im Ergebnis weisen die vorgeschlagenen Vergleichsgrößen erhebliche Verzerrungen auf, die CSL als Anbieter von Lonoctocog alfa erheblich benachteiligen.

Real-World-Daten zeigen, dass der Verbrauch der unterschiedlichen rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten in der Prophylaxe untereinander zum Teil stark variiert und der Verbrauch von Lonoctocog alfa deutlich niedriger als der von anderen Präparaten mit Standardhalbwertszeit ist und dem von Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit ähnelt.<sup>70</sup> Die durch den G-BA vorgegebene Vergleichsgröße von 7.438 I.E. für die wöchentliche Behandlung eines 85 kg schweren

Patienten ist um rund ein Drittel höher als der reale Verbrauch von Lonoctocog alfa und bildet das Verhältnis zu Efmoroctocog alfa mit der Vergleichsgröße 7.650 nur unzureichend ab.<sup>70</sup>

In der retrospektiven Studie zur Prophylaxe von Patienten mit häufig verwendeten rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten wurden anonymisierte Patientendaten von 21 Hämophilie-Behandlungszentren in Deutschland ausgewertet.<sup>1</sup> Eingeschlossen wurden insgesamt 225 männliche Patienten, die mit einem von fünf rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten über  $\geq 8$  Wochen prophylaktisch behandelt wurden. Von diesen wurden 40 Patienten mit Lonoctocog alfa, 47 mit Efmoroctocog alfa, 58 mit Octocog alfa (rFVIII), 40 mit Octocog alfa (BAY 81-8973) und 40 mit Morooctocog alfa behandelt. Die Daten wurden von August bis November 2018 erhoben. Soweit möglich, wurden bei der Patientenauswahl Alter und Schweregrad der Erkrankung berücksichtigt, um die Patientengruppen vergleichbar zu halten.

Patienten, die mit Lonoctocog alfa behandelt wurden, hatten dabei den niedrigsten Faktorverbrauch im Vergleich zu anderen Faktor-VIII-Präparaten. Der mittlere Verbrauch aller Patienten über alle Dosierungshäufigkeiten lag bei 59,2 IE/kg/Woche mit Lonoctocog alfa verglichen mit 81,1 IE/kg/Woche mit Efmoroctocog alfa, 82,7 IE/kg/Woche mit Octocog alfa (rFVIII), 91,4 IE/kg/Woche mit Octocog alfa (BAY 81-8973) und 81,4 IE/kg mit Morooctocog alfa ( $P < 0,0001$ , Exakter Fisher-Test).<sup>70</sup> Die beobachteten Blutungsraten waren dabei bei allen Faktor-VIII-Präparaten vergleichbar groß.<sup>70</sup>

Bei 21 der eingeschlossenen Patienten wurde die Behandlung nach vorangegangener Prophylaxe mit einem anderen Faktor-VIII-Präparat auf Lonoctocog alfa gewechselt. Bei 18/21 Patienten sank der prophylaktische Verbrauch nach dem Wechsel auf Lonoctocog alfa um durchschnittlich 32 % (von 109,4 auf 74,5 IE/kg) gegenüber den vorherigen Faktor-VIII-Präparaten ( $P < 0,0001$ , Exakter Fisher-Test).<sup>70</sup> Die Mehrheit der Patienten konnte nach dem Umsteigen auf Lonoctocog alfa den Faktorverbrauch auf  $2\times$  pro Woche reduzieren, ohne dass das klinische Ergebnis beeinträchtigt wurde. Bei den Patienten, die auf ein entsprechendes Regime mit Lonoctocog alfa  $2\times$  pro Woche wechselten ( $n = 15$ ), verringerte sich der mittlere wöchentliche Verbrauch von 115,1 auf 66,0 IE/kg/Woche ( $P < 0,0001$ ).<sup>70</sup>

Im Vergleich zu den vom G-BA vorgegebenen Vergleichsgrößen für die wöchentliche Behandlung eines 85 kg schweren Patienten, weichen insbesondere die für Lonoctocog alfa beobachteten Dosierungen stark ab. So war der real beobachtete Verbrauch von Lonoctocog alfa mit I.E. um 32 % geringer als den Vergleichsgrößen des G-BA zufolge herzuleiten wäre (s. Tabelle 1). Die Abweichungen waren für die anderen beobachteten Präparate weniger stark ausgeprägt. Die Vergleichsgrößen des G-BA überschätzen den Verbrauch von Efmoroctocog alfa und Morooctocog alfa, allerdings zu einem geringeren Grad als den von Lonoctocog alfa, und unterschätzen den Verbrauch von Octocog alfa (s. Tabelle 1).

Tabelle 1: Verbrauch der rekombinanten Faktor-VIII-Präparate in Olivieri et al. (2020) im Vergleich zu den Vergleichsgrößen des G-BA

Wirkstoff	Verbrauch (IE/kg/Woche)	Wochenverbrauch in I.E. für 85 kg	Vergleichsgröße G-BA	Abweichung von Vergleichsgröße
<b>Lonoctocog alfa</b>	<b>59,2</b>	<b>5.032</b>	<b>7.438</b>	<b>- 32 %</b>
Octocog alfa	82,7	7.029	6.885	+ 2 %
	91,4	7.769	6.885	- 13 %
Efmoroctocog alfa	81,1	6.893	7.650	- 10 %

70 Olivieri M et al. Assessing prophylactic use and clinical outcomes in hemophilia A patients treated with rVIII-SingleChain and other common rFVIII products in Germany. Eur J Haematol. 2020 Apr;104(4):310-317

Wirkstoff	Verbrauch (IE/kg/Woche)	Wochenverbrauch in I.E. für 85 kg	Vergleichsgröße G-BA	Abweichung von Vergleichsgröße
Moroctocog alfa	81,4	6.919	7.395	- 6 %

Zusammenfassend wird ersichtlich, dass die durch den G-BA vorgeschlagenen Vergleichsgrößen nicht geeignet sind und die CSL Behring GmbH dadurch benachteiligt wird.

Novo hält die gesamte Ermittlung der Vergleichsgrößen für fraglich und beanstanden die im folgenden aufgeführten Punkte.

### Dosierungen

Die Dosierung der einzelnen Produkte kann nicht über die vom G-BA herangezogene durchschnittliche Einzeldosis pro Woche abgebildet werden, da sie stets patientenindividuell und je nach Produkt unterschiedlich erfolgt. Die durchschnittliche Einzeldosis pro Woche ist lediglich eine rein rechnerische Größe und entspricht nicht dem in den tragenden Gründen zitierten BSG-Urteil vom 17.09.2013.

Hinzu kommt, dass durch die unterschiedlichen gewichtsabhängigen Dosierungen und verfügbaren Wirkstärken je Produkt keine wirtschaftlichen Packungsgrößen zur Verfügung stehen, die eine therapiegerechte Dosierung ermöglichen und somit unterschiedliche Verwürfe bei den einzelnen Produkten entstehen. Dies hat der G-BA in der Berechnung keineswegs berücksichtigt. Stattdessen ist auf die tatsächlichen Verbräuche abzustellen. Auf genau diesen Unterschied ging der Gesetzgeber mit seiner Regelung im Finanzstabilisierungsgesetz vom 12.11.2023 ein und gibt vor, dass bei den Erstattungsbetragsverhandlungen Verwürfe >20% einzupreisen sind.

Ebenfalls zu beanstanden ist das zugrunde gelegte Gewicht von 85kg. Da alle Produkte der gebildeten Festbetragsgruppe ab 12 Jahre zugelassen sind, teilweise sogar für alle Altersgruppen, kann nicht nachvollzogen werden, warum auf das Durchschnittsgewicht für einen Erwachsenen abgestellt wurde.

Insgesamt weicht die Methodik des G-BA zur Ermittlung der maßgeblichen Dosierungen somit von der Vorgehensweise und den Werten in den Nutzenbewertungsbeschlüssen zu den jeweiligen Wirkstoffen ab.

### Vergleichsgrößen

Die auf Basis der Dosierungen gebildeten Vergleichsgrößen hat der G-BA schließlich noch auf zwei Nachkommastellen gerundet, was zu einer Verzerrung zwischen den einzelnen PZN je Wirkstoff führt. Das derzeit lineare Pricing innerhalb eines Produkts wird somit zerstört, so dass die klare Transparenz der Kosten (gleicher Preis pro Bezugsgröße, hier: I.E.) verloren geht. Die tatsächlich anfallenden Kosten wären je nach Stückelung und Verwendung der einzelnen Wirkstärken unterschiedlich, die Planbarkeit für Kassen somit verschlechtert. Stattdessen sollte – sofern die geplante Festbetragsgruppe implementiert wird - eine exakte Berechnung erfolgen, und angestrebt werden, dass der Festbetrag perfekt linear mit der wirkstoffbezogenen Vergleichsgröße skaliert.

### Beanstandung Vergleichsgröße Turoctocog alfa (NovoEight®):

Folgt man dennoch der vom G-BA zugrunde gelegten Methodik, ist die Berechnung der Vergleichsgröße von Turoctocog alfa zu beanstanden. Gemäß Fachinformation stehen Patienten zur Prophylaxe mit Turoctocog alfa grundsätzlich 2 Dosierungsschemata zur Auswahl: entweder 20 bis 40 IE/kg Körpergewicht alle 2 Tage oder 20 bis 50 IE/kg Körpergewicht 3 Mal pro Woche:



#### Prophylaxe

Zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A. Die üblichen empfohlenen Dosen betragen 20–40 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht alle zwei Tage oder 20–50 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht 3 Mal pro Woche. Bei Erwachsenen und Jugendlichen (> 12 Jahre) kann ein weniger häufiges Dosierungsschema (40–60 I.E./kg jeden dritten Tag oder zweimal wöchentlich) angewendet werden. In einigen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

Diese sind bei der Ermittlung der Vergleichsgröße getrennt zu betrachten - abweichend von der im G-BA-Beschluss dargestellten Zusammenführung der beiden Regime. Somit ergeben sich für die beiden Regime folgende vorläufige Vergleichsgrößen:

Wirkstoff	Dosierung Prophylaxe (Fachinformation) (I.E. /kg)	durchschnittliche Dosis Prophylaxe (I.E. / kg)	vorläufige Vergleichsgröße (vVG) = Durchschnittliche Dosis pro 85kg
Turoctocog alfa	20-40	30	2550
	20-50	35	2975

Dementsprechend folgt die Ermittlung der endgültigen Vergleichsgröße, wonach sich für Turoctocog alfa ein Wert von **8925** statt der vom G-BA ermittelten Vergleichsgröße von 9118 ergibt:

Wirkstoff	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)	Applikationsfaktor (APF)	Vergleichsgröße (VG) = vVG x APF
Turoctocog alfa	2550	3,5	8925
	2975	3,0	8925

Sofern die geplante Festbetragsgruppe implementiert und die Methodik beibehalten wird, wäre zumindest diese Anpassung umzusetzen.

**Sobi** hält die vom G-BA in den Stellungnahmeunterlagen zugrunde gelegte Methodik zur Ermittlung der Vergleichsgrößen für nachvollziehbar. Damit die vom G-BA bestimmten Vergleichsgrößen allerdings dem Eignungskriterium des BSG-Urteils vom 17.09.2013<sup>71</sup> Rechnung tragen, müssen auch die sogenannten Wirkstärkenvergleichsgrößen (WVG, definiert als Wirkstärke ÷ Vergleichsgröße), die für die anschließende Festsetzung der Festbeträge erforderlich sind, geeignet sein. Erst dann liegen auch durch die vom G-BA bestimmten Vergleichsgrößen gleiche Kostenstrukturen innerhalb einer Festbetragsgruppe vor, wie es das BSG im o. g. Urteil verlangt und auch schon das LSG in seinem Urteil vom 16.12.2009<sup>72</sup> vorsah:

„Die Vergleichsgrößen dienen dem Zweck sicherzustellen, dass die aufzuwendenden Arzneimittelkosten unabhängig vom jeweiligen Wirkstoff für die von jedem Versicherten individuell benötigte Arzneimitteldosis annähernd gleich sind.“

In den Tragenden Gründen zum Beschluss des Stellungnahmeverfahrens werden die WVG vom G-BA mit zwei Nachkommastellen angegeben. Aus Sicht von Sobi ist diese Beschränkung zu

71 Urteil B 1 KR 54/12 R vom 17.09.2013

72 Urteil L 9 KR 8/08 vom 16.12.2009

einschneidend und führt insbesondere bei den kleineren Wirkstärken, die für die individuelle Therapie von Erwachsenen aber vor allem von Kindern und Jugendlichen benötigt werden (vgl. dazu S. 9 der Tragenden Gründe zum Nutzenbewertungsbeschluss von Efmoroctocog alfa) zu Verzerrungen bei dem festzusetzenden Festbetrag. Die Benachteiligung der kleinen Wirkstärken entsteht dadurch, dass die Wirkstärkenvergleichsgröße, welche mittels Division der Wirkstärke durch die vorläufige Vergleichsgröße entsteht, umso kleiner ausfällt, desto kleiner die Wirkstärke ist. Da die WVG aber einen Multiplikator in der Gleichung zur Ermittlung des Festbetrags darstellt, führt bereits das Weglassen der 3. Nachkommastelle dazu, dass insbesondere bei den kleinen Wirkstärken der ermittelte Festbetrag stark von den kalkulatorischen Festbeträgen größerer Wirkstärken abweicht und somit folglich zu ungleichen Kostenstrukturen bei den rekombinanten Faktor VIII-Präparaten führt, was im Widerspruch zur Forderung des vom G-BA zugrunde gelegten BSG-Urteils steht.

Um diese Verzerrung zu vermeiden, schlägt Sobi daher vor, die in den tragenden Gründen aufgeführten Werte der WVG auf drei Nachkommastellen anzugeben.

### Bestimmung der Vergleichsgröße anhand der rechnerisch mittleren Einzeldosis

Zitat aus den Tragenden Gründen: „Abweichend von der Bestimmung der Vergleichsgröße nach Anlage I zum 4. Kapitel Verfo wird vorliegend die rechnerisch mittlere Einzeldosis bezogen auf die durchschnittliche Applikation in der Woche herangezogen, um die Wirkstoffe untereinander vergleichbar zu machen.“

Festbetragsgruppe:

Bluterinnungsfaktor VIII, rekombinant

Gruppe 1

Wirkstoff	Dosierung Prophylaxe (Fachinformation) (I.E. / kg)	durchschnittliche Dosis Prophylaxe (I.E. / kg)	vorläufige Vergleichsgröße (vVG) = durchschnittliche Dosis pro 85 kg*
Damoctocog alfa pegol	45 – 60	52,5	4463
Efmoroctocog alfa	50	50	4250
Lonooctocog alfa	20 – 50	35	2975
Moroctocog alfa	20 – 40	30	2550
Octocog alfa	20 – 40	30	2550
Rurioctocog alfa pegol	40 – 50	45	3825
Simooctocog alfa	20 – 40	30	2550
Turoctocog alfa	20 – 40, 20 – 50	32,5	2763
Turoctocog alfa pegol	50	50	4250

Der gewählte Ansatz die Wirkstoffe untereinander über die rechnerisch mittlere Einzeldosis, bezogen auf die durchschnittliche Applikation in der Woche, vergleichbar zu machen, ist grundsätzlich nachvollziehbar. Dieser Ansatz wird allerdings bei den vorgeschlagenen Vergleichsgrößen für Efmoroctog alfa nicht konsequent umgesetzt, da die Dosierungsangaben der Fachinformation nicht vollständig berücksichtigt werden. Für Efmoroctog alfa legt der G-BA eine durchschnittliche Dosis in der Prophylaxe von 50 I.E./kg zugrunde. Dies ist aus Sicht von Sobi nicht sachgerecht, da die rechnerische mittlere Dosis bei Berücksichtigung der in Ziffer 4.2 der Fachinformation vorgegebenen Dosisspannen 45 I.E./kg beträgt (Spanne von 25 bis 65 I.E./kg).

### Dosisspanne ist in der Fachinformation von Efmoroctog alfa vorgegeben

Der G-BA scheint bei der zugrunde gelegten Dosierung bei allen Wirkstoffen ausschließlich die erstgenannte Dosierangabe zur Prophylaxe gem. Ziffer 4.2 der Fachinformation heranzuziehen. Mit diesem Vorgehen wird die Ermittlung der Vergleichsgrößen von im Regelfall zufälligen Formulierungen in Ziffer 4.2 der Fachinformationen bestimmt. So ist die gesamte Dosierungsempfehlung in 4.2 der Fachinformation relevant für die Anwendung, unabhängig von Reihenfolge, Syntax und Verknüpfung der Fachinformation. Entscheidend ist allein, ob die arzneimittelrechtlichen Zulassungen die Therapie innerhalb einer Dosisspanne ermöglichen.

In der Patientenversorgung werden alle Faktorpräparate entsprechend der jeweiligen Fachinformation in Dosisspannen angewendet, um eine patientenindividuelle Versorgung zu ermöglichen und den individuellen Risikofaktoren der Blutungsneigung von Patienten Rechnung zu tragen. Das therapeutische Ziel ist bei allen Patienten, einen ausreichenden Talspiegel mit Faktor-VIII für einen Schutz vor Blutungen zu erreichen. Die Faktor-VIII Gabe wird bei allen Produkten mit Blick auf dieses therapeutische Ziel patientenindividuell innerhalb der nach Fachinformation vorgesehenen Spannen angepasst. Für Efmoroctocog alfa schlägt der G-BA vor, für die Berechnung der Vergleichsgröße eine durchschnittliche Dosis von 50 I.E./kg zu berücksichtigen. Diese entspricht nicht der rechnerischen mittleren Dosis gemäß Fachinformation, da es sich lediglich um eine empfohlene Initialdosis handelt. Die rechnerische mittlere Dosis ergibt sich aus der in Ziffer 4.2 der Fachinformation angegebenen Dosisspanne von 25 bis 65 I.E./kg und beträgt damit 45 I.E./kg:

„Bei der Langzeitprophylaxe beträgt die empfohlene Dosis 50 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht alle 3 bis 5 Tage. Die Dosis kann je nach Ansprechen des Patienten im Bereich zwischen 25 und 65 I.E./kg angepasst werden.“

Die Formulierungen sind in die Fachinformation aufgrund des Designs der Zulassungsstudie 997HA301 aufgenommen worden. In dieser Studie wurde in dem zulassungsrelevanten Arm 1 eine Initialdosis von 50 I.E./kg gefolgt von einer Dosisanpassung je nach individuellem Ansprechen gegeben<sup>73</sup>. In der Erhaltungstherapie ist damit die in der Fachinformation vorgesehene Dosisspanne von 25 bis 65 I.E./kg für die Patientenversorgung relevant. Die Initialdosis von 50 I.E./kg ist daher für die Vergleichsgrößenberechnung nicht heranzuziehen.

### Therapiekonzepte der Faktor VIII – Präparate sind einheitlich

Das Therapiekonzept von Efmoroctog alfa unterscheidet sich grundsätzlich nicht von anderen Faktor-VIII-Präparaten. Auf Ebene der Fachinformation liegt der Unterschied allein darin, dass die Fachinformation von Efmoroctog alfa eine Initialdosis von 50 I.E./kg empfiehlt, bei der es sich nicht um die mittlere rechnerische Dosis in der Prophylaxe handelt. Diese beträgt laut Fachinformation 45 I.E./kg.

Die möglichen Dosierspannen gemäß Fachinformation sind auch deshalb zu berücksichtigen, da sie die Grundlage einer leitliniengerechten Behandlung sind. So empfehlen etwa die Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten im Abschnitt „6.5.3 Dosierung, Art der Anwendung von Faktorenkonzentraten und Emicizumab“, dass Dosierungen individualisiert sind und sich nach Alter, Indikation und pharmakokinetischem Profil richten (siehe Abschnitt 6.5.3.1 bis 6.5.3.4)<sup>7</sup>.

Empfohlen wird das Konzept der individualisierten Dosierung zudem auf europäischer Ebene von der Kreuth V Initiative, welche einen Behandlungskonsens zu Therapiestandards bei Hämophilie herausgebracht hat:

„recommended access to prophylaxis for all patients, the achievement of plasma factor trough levels of at least 3-5% when extended half-life factor VIII (FVIII) and FIX products are used, a

---

73 Mahlangu. A-LONG Investigators (2014). Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. Blood 2013, S. 123(3), 317–325

*personalized treatment regimen, and a choice of chromogenic assays for treatment monitoring. [...] With increased treatment options, appropriate instruments should be developed to personalize treatment regimens for all patients with hemophilia A and B.”<sup>74</sup>*

*Auch auf internationaler Ebene empfiehlt die World Federation of Haemophilia (WFH) eine individualisierte, d. h. in Dosis und Frequenz angepasste Therapie, um Blutungen zu vermeiden:*

*“Individualizing prophylaxis means that if patients continue to experience bleeds, their prophylaxis regimen should be escalated (in dose/frequency or both) to prevent bleeding”<sup>75</sup>.*

#### Konsistenz mit Nutzenbewertung erforderlich

*Der G-BA hat am 16. Juni 2016 einen Beschluss über die Nutzenbewertung von Efmoroctog alfa gemäß § 35a SGB V gefasst. Die Jahrestherapiekosten hat der G-BA auf der Grundlage einer Verbrauchsspanne von 25 I.E./kg bis 65 I.E./kg festgesetzt. In den Tragenden Gründen seiner Beschlussfassung führt der G-BA hierzu aus:*

*„Das Therapieschema gemäß der jeweiligen Fachinformation ist für Efmoroctocog alfa 25 - 65 I. E. und für die Präparate der zweckmäßigen Vergleichstherapie 20 bis 40 I. E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht“.*

*Als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt der G-BA rekombinante und aus humanem Plasma gewonnene Faktor-VIII Präparate. Der G-BA bestätigt damit die Annahme, dass sich die Therapieschemata der einzelnen Faktor-VIII-Präparate insofern nicht unterscheiden, als dass alle in der Prophylaxe patientenindividuell dosiert werden. Dies ist auch bei der Ermittlung der Vergleichsgrößen im Festbetragsverfahren zu berücksichtigen, um Verzerrungen zwischen den Produkten zu vermeiden.*

*Sobi hält es zur Vermeidung von Verzerrungen daher für notwendig, die vollständigen Dosierspannen laut Fachinformation zur Ermittlung der Vergleichsgrößen heranzuziehen. Aus Sicht von Sobi ergibt sich somit durch die Berücksichtigung der Spanne von 25 bis 65 I.E./kg ein rechnerischer Mittelwert von 45 I.E./kg.*

#### Festlegung des Durchschnittsgewichts

*Zitat aus den Tragenden Gründen:*

*„Daher wird die vorläufige Vergleichsgröße nach § 35 Absatz 1 Satz 8 SGB V als Durchschnittsdosierung für einen 85 kg Patienten (Durchschnittsgewicht eines männlichen Erwachsenen, Hämophilie A tritt überwiegend bei Männern auf) in der Prophylaxe der Hämophilie A bestimmt und der Applikationsfaktor dementsprechend als wochenbezogene, durchschnittliche Applikation ausgewiesen.“*

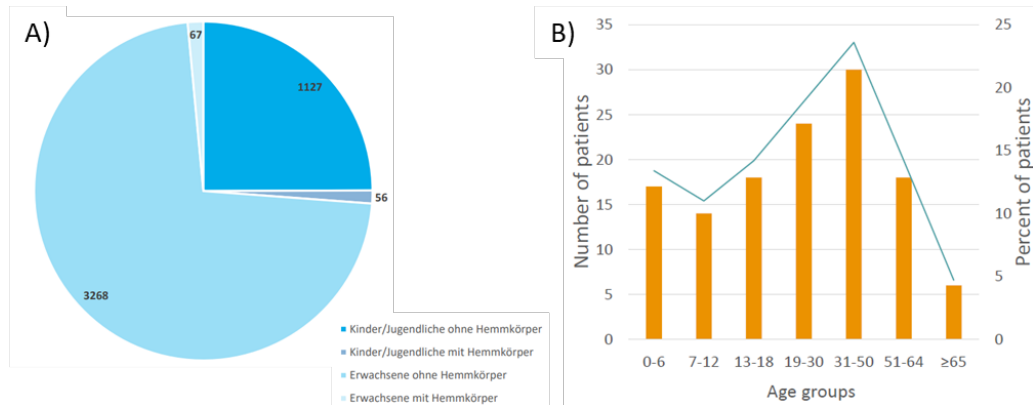
*Zur Ermittlung der vorläufigen Vergleichsgröße wird ein erwachsener männlicher Patient mit einem Durchschnittsgewicht von 85 kg herangezogen. Allerdings sind laut den jeweiligen Fachinformationen fast alle Präparate der gebildeten Gruppe für Personen aller Altersgruppen und somit auch für Kinder und Jugendliche zugelassen. Der Jahresbericht für 2020 des Deutschen Hämophilie-Registers (dhr) zeigt, dass 26 % der Hämophilie A Patienten unter 18*

---

74 Peyvandi. Kreuth V initiative: European consensus proposals for treatment of hemophilia using standard products, extended half-life coagulation factor concentrates and non-replacement therapies. Haematologica 2020, S. 2038-2043

75 Srivastava. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition Haemophilia. Haemophilia 2020, S. 1-158

Jahre alt sind<sup>76</sup>. Eine Analyse von Eichler et al.<sup>77</sup> weist sogar einen Anteil von 38 % der mit Faktor VIII behandelten Hämophilie A Patienten unter 18 Jahren auf. Die Daten zeigen daher eindeutig die Notwendigkeit, dass bei der Berechnung der Vergleichsgröße der Wirkstoffe ohne Alterseinschränkung die Alters- und Gewichtverteilung im Anwendungsgebiet der Blutungsprophylaxe in der Hämophilie A zu berücksichtigen sind.



#### Altersgruppenverteilung in der Hämophilie A

A) Anteil der Hämophilie A Patienten mit mit/ohne Hemmkörper bei Kinder/Jugendlichen und Erwachsenen (=  $(1127 + 56) / (1127 + 56 + 67 + 3268) = 26\%$ ); adaptiert nach dhr<sup>76</sup>. B) Altersverteilung von mit Faktor VIII behandelten Hämophilie A Patienten gemäß Eichler et al.<sup>77</sup>.

Unter Berücksichtigung der Altersverteilung gemäß dhr<sup>76</sup> und Gewichtsverteilung gemäß GBE Bund 2017<sup>78</sup> - arithmetisches Mittel für die Gewichtsverteilung 0 bis < 18 Jahre = 36,53 kg - ergibt sich folgende Berechnung des mittleren Gewichts eines männlichen Hämophilie A Patienten:

$$26\% * 36,53 \text{ kg} + 74\% * 85 \text{ kg} = 72,40 \text{ kg}$$

Aus Sicht Sobis sollte der hohe Anteil von Kindern und Jugendlichen in der betreffenden Patientenpopulation in die Ermittlung des Durchschnittsgewichts und somit in die Bestimmung der Vergleichsgröße mit einbezogen werden, um alle Altersgruppen zu repräsentieren.

Die Ermittlung der Vergleichsgrößen für die Gruppenbildung der rekombinanten Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate ist grundsätzlich nachvollziehbar. Jedoch bedarf es aus Sicht von Sobi Anpassungen bei der Festlegung der Vergleichsgrößen. So sind Vergleichsgrößen wie oben beschrieben prinzipiell auf drei Nachkommastellen zu runden. Desweiteren werden die Vergleichsgrößen von der erstgenannten Dosierangabe zur Prophylaxe gem. Ziffer 4.2 der Fachinformation abgeleitet. Diese Vorgehensweise ist aus Sicht von Sobi nicht sachgerecht, da die Dosierungsempfehlung in diesem ersten Abschnitt der Fachinformation nicht ausschlaggebend für das Behandlungsregime ist und sich vielmehr aus Formulierungen der Zulassungsstudie ableitet. In Anlehnung an die Versorgungsrealität sollten die in der Fachinformationen angegebenen Dosierspannen eines Präparats berücksichtigt werden, um die in der Praxis unumgängliche patientenindividuelle Versorgung abzubilden. Für Elocta® ergibt sich nach

76 Paul-Ehrlich-Institut. Jahresbericht 2020 des deutschen Hämophileregisters (dhr).

[https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-jahresbericht-2020.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-jahresbericht-2020.pdf?__blob=publicationFile&v=4), 07. September 2022

77 Eichler et al. EPIDEMIOLOGY OF HEMOPHILIA IN GERMANY: RESULTS FROM A GERMAN STATUTORY HEALTH INSURANCE CLAIMS DATABASE ANALYSIS. Value in Health, Poster ISPOR, Volume 22, Supplement 3, S852, November 2019

78 Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund). Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. Angaben für das Jahr 2017. [https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg\\_isgbe5.prc\\_menu\\_olap?p\\_uid=gast&p\\_aid=51488839&p\\_sprache=D&p\\_help=0&p\\_indnr=223&p\\_indsp=&p\\_ityp=H&p\\_fid=](https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=51488839&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=), Primärquelle: Statistisches Bundesamt in [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de), Abrufdatum: 31.05.2023. Angaben für das Jahr 2017

*dieser Rationale eine rechnerische mittlere Dosis von 45 I.E./kg. Abschließend liegt das durch Sobi ermittelte Durchschnittsgewicht in der betreffenden Patientenpopulation von 72,40 kg deutlich unter dem vom G-BA betrachteten, rein hypothetischen Patientengewicht von 85 kg. Bei einem derart hohen Anteil von zu behandelnden Kindern und Jugendlichen in der Indikation ist die Annahme eines Standardpatienten von 85 kg unzulänglich, stattdessen sollte die reale Gewichtsverteilung der betroffenen Patienten ermittelt und in die Berechnung der Vergleichsgrößen einbezogen werden.*

## **Bewertung**

Die von der geplanten Festbetragsgruppe umfassten Wirkstoffe werden patientenindividuell gewichtsadaptiert dosiert. Die Besonderheit liegt darin, dass pro Anwendung regelmäßig mehrere Packungen mit unterschiedlichen oder gleichen Wirkstärken erforderlich sind. Dementsprechend ist in diesem Fall eine nach der Methode der verordnungsgewichteten Wirkstärke ermittelte Vergleichsgröße nicht geeignet, ohne wesentliche Verzerrungen eine Durchschnittsdosis je Verordnung abzubilden, die erforderlich ist, um das erfasste Patientenkollektiv therapeutisch wirksam zu behandeln (vgl. BSG-Urteil 17.09.2013, B 1 KR 54/12 R, Rn. 57).

Daher wird die vorläufige Vergleichsgröße nach § 35 Absatz 1 Satz 8 SGB V als Durchschnittsdosierung für einen 85 kg Patienten (Durchschnittsgewicht eines männlichen Erwachsenen, Hämophilie A tritt überwiegend bei Männern auf) in der Prophylaxe der Hämophilie A bestimmt und der Applikationsfaktor dementsprechend als wochenbezogene, durchschnittliche Applikation ausgewiesen. Indem unter diesen Umständen keine Verordnungsdaten zur Ermittlung der Vergleichsgrößen herangezogen werden, werden im vorliegenden Fall die einbezogenen Wirkstoffe untereinander vergleichbar gemacht.

Dass die Arzneimittel bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren und zum Teil auch bei noch jüngeren Patientinnen und Patienten eingesetzt werden können und dass jüngere Menschen einen relevanten Teil der Patientenpopulation ausmachen, steht der Verwendung der Durchschnittsdosierung für einen 85 kg Patienten als Berechnungsgrundlage nicht entgegen. Indem die in den amtlichen Fachinformationen ausgewiesenen durchschnittlichen Dosierungen und Applikationshäufigkeiten in der Prophylaxe zur Bestimmung der Vergleichsgrößen herangezogen werden, werden die von der Gruppe umfassten Wirkstoffe vergleichbar gemacht.

Es wird eingewendet, dass die Arzneimittel in der Praxis nicht gemäß Fachinformation dosiert würden, sondern dass gemäß Leitlinienempfehlung bestimmte Talspiegel angestrebt würden und sich die Dosierungen patientenindividuell unterscheiden könnten. Es steht dem oben beschriebenen Vorgehen zur Bestimmung der Vergleichsgrößen jedoch nicht entgegen, dass patientenindividuell unterschiedliche Dosierungen erforderlich sein können. Der G-BA kann gleichwohl zur Berechnung der Vergleichsgrößen die Dosierungsangaben der amtlichen Fachinformation heranziehen. Gemäß § 11a Arzneimittelgesetz sind die Zulassungsinhaber verpflichtet, die Fachinformationen jeweils auf dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand zu halten.

Darüber hinaus wird auf Unterschiede in Bezug auf die Ermittlung der maßgeblichen Dosierungen und dem Umgang mit Verwürfen zu der Vorgehensweise im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V verwiesen. Diesen Unterschieden steht die vorgesehene Vergleichsgrößenermittlung im Rahmen der Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V jedoch nicht entgegen. Es besteht nicht das Erfordernis bei der Vergleichsgrößenberechnung die zur Berechnung der Jahrestherapiekosten bei Beschlüssen nach § 35a SGB V angewendeten Berechnungsgrundlagen anzuwenden und umgekehrt.

## Nachkommastellen

Stellungnehmende wenden ein, dass die Wirkstärkenvergleichsgröße mit 3 statt 2 Nachkommastellen angegeben werden solle. Eine Stellungnehmerin wendet zudem ein, dass der Fest-

betrag derart berechnet werden solle, dass dieser „perfekt linear mit der wirkstoffbezogenen Vergleichsgröße skaliert“.

Grundsätzlich wird die Wirkstärkenvergleichsgröße kaufmännisch gerundet und mit einer Nachkommastelle festgelegt. Eine höhere Anzahl von Nachkommastellen ist nur dann sachgerecht, wenn ansonsten die kleinste Wirkstärkenvergleichsgröße nicht angemessen abgebildet wird oder erheblich unterschiedliche Wirkstärken eines Wirkstoffes durch die Rundungen dieselbe Wirkstärkenvergleichsgröße erhalten. In dem bei dieser Gruppe die Wirkstärkenvergleichsgröße mit zwei Nachkommastellen festgelegt wurde, ist die für die anschließend im Rahmen der Festbetragsermittlung erforderliche Genauigkeit gewährleistet.

Darüber hinaus ist die Festbetragsfestsetzung durch den GKV-Spitzenverband nicht Gegenstand des vorliegenden Stellungnahmeverfahrens.

#### Unterschiedliche Dosierungsschemata

Eine Stellungnehmerin weist darauf hin, dass für verschiedene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Octocog alfa unterschiedliche Dosierungsintervalle in den Fachinformationen aufgeführt sind (Advate: alle 2-3 Tage; Kovaltry: 2-3x pro Woche) und es durch den vorgesehenen Applikationsfaktor sowie die daraus resultierende Vergleichsgröße über die unterschiedlichen Arzneimittel mit diesem Wirkstoff zu einer Verzerrung komme.

Eine weitere Stellungnehmerin führt aus, dass zur Prophylaxe mit Turoctocog alfa 2 Dosierungsschemata zur Auswahl stehen würden (20 bis 40 IE/kg Körpergewicht alle 2 Tage oder 20 bis 50 IE/kg Körpergewicht 3 Mal pro Woche) und dass diese bei der Berechnung der Vergleichsgrößen getrennt zu beachten seien.

Um zwischen Wirkstoffen mit unterschiedlichen Applikationsfrequenzen zu unterscheiden, wird in dieser Festbetragsgruppe bei der Vergleichsgrößenbestimmung ein Applikationsfaktor berücksichtigt. Je Wirkstoff wird in dieser Festbetragsgruppe die Vergleichsgröße so bestimmt, dass die als Durchschnittsdosierung für einen 85 kg Patienten in der Prophylaxe der Hämophilie bestimmte vorläufige Vergleichsgröße mit einem wochenbezogenen Applikationsfaktor multipliziert wird. Dementsprechend werden alle Dosierungsschemata eines Wirkstoffes bei der Vergleichsgrößenbestimmung berücksichtigt. Auf diese Weise wird jedem Wirkstoff jeweils ein Zahlenwert zugewiesen, der ihn innerhalb der Gruppe vergleichbar macht.

#### Verbrauchsdaten

Eine Stellungnehmerin weist darauf hin, dass der Verbrauch von Lonoctocog in der Studie Olivieri<sup>70</sup> um ein Drittel niedriger liege als der für die Vergleichsgrößenberechnung herangezogene Wert. Die angeführten „Real-world-Daten“ sind jedoch nicht geeignet, Verzerrungen bei der aus den Dosierungsangaben der Fachinformationen abgeleiteten Vergleichsgrößenbildung aufzuzeigen. Bei der vorgelegten Studie handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie für die Patientenakten ausgewertet wurden. Da keine zufällige Zuteilung der Patienten zu den Faktor-VIII-Produkten erfolgt ist und zudem die Patienten von den Zentren ausgewählt wurden, besteht ein hohes Verzerrungspotential der Ergebnisse, insbesondere durch Selektionsbias.

#### Ausgewiesene Dosierungsangaben

Eine Stellungnehmerin weist darauf hin, dass die durchschnittliche Dosis für Efmoroctocog alfa nicht korrekt berechnet sei. Diese müsse als mittlere Dosis der Dosisspanne von 25-65 I.E. pro kg Körpergewicht berechnet werden und betrage daher 45 I.E. pro kg Körpergewicht; diese Spanne sei auch in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V abgebildet. In der Fachinformation von Elocta (Efmoroctocog alfa) findet sich jedoch die Angabe, dass die empfohlene Dosis zur Langzeitprophylaxe 50 I.E. pro kg Körpergewicht beträgt. Die angegebene Dosisspanne von 25-65 I.E. pro kg Körpergewicht stellt nur den Bereich dar, in dem bei Bedarf

patientenindividuell variiert werden kann. Insofern wird an der Dosis 50 I.E. pro kg Körpergewicht festgehalten.

Die beschriebenen Unterschiede stehen der Festbetragsgruppenbildung in Stufe 2 und der Herangehensweise zur Berechnung der Vergleichsgrößen somit nicht entgegen.

## 7. Einwand: Stellungnahmefrist zu kurz

*CSL führt aus, dass § 35 SGB V ausdrücklich besagt, dass den Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft, den Arzneimittelherstellern und den Berufsverbänden der Apotheker vor der Entscheidung zur Gruppenbildung Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden soll. Eine zeitliche Begrenzung, wie lang der Zeitraum für eine Stellungnahme bemessen sein soll, gibt das Gesetz indes nicht. Die durch den G-BA festgesetzten vier Wochen zur Stellungnahme sind für eine komplexe Gruppenbildung wie die der rekombinanten Faktor-VIII-Präparate zu kurz bemessen, insbesondere da es keine Möglichkeit gibt, eine Fristverlängerung zu beantragen.*

*Das Stellungnahmeverfahren ist dazu gedacht, dass die Experten auf dem Gebiet ihre Expertise dem G-BA bereitstellen, um zu vermeiden, dass bestimmte Sachverhalte oder Tatsachen, die für die Gruppenbildung von Bedeutung sind, nicht unberücksichtigt bleiben und damit zu Einschränkungen in der Therapie führen. Da es sich bei der Festbetragsgruppenbildung um komplexe medizinische und pharmakologische Sachverhalte handelt, bei denen unter anderem die Wirksamkeit, Sicherheit und Vergleichbarkeit von Arzneimitteln eine Rolle spielt, muss den Stellungnehmenden genügend Zeit zur Überprüfung der Entscheidung des G-BA gegeben werden. In einer Zeit von vier Wochen ist es nicht möglich Studienvergleiche aufzuarbeiten und damit beispielsweise valide Belege für eine therapeutische Verbesserung oder Therapieeinschränkung vorzulegen.*

*Die Frist für das Stellungnahmeverfahren ist daher aufgrund der Komplexität der Gruppenbildung gruppenspezifisch zu verlängern.*

### Bewertung

Nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 Verfo soll die Stellungnahmefrist nicht kürzer als 4 Wochen sein. Zu Beschlüssen zur Änderung der AM-RL, wie Festbetragsgruppenbildungen, sieht der G-BA in der Regel eine Frist von 4 Wochen als ausreichend an. In der mündlichen Anhörung können von den stellungnahmeberechtigten Stellungnehmern ergänzende Aspekte eingebracht werden.

## 8. Einwand: Einwand: Bildung weiterer Festbetragsgruppe

*Im Rahmen der mündlichen Anhörung spricht sich **Novo** dafür aus, dass der G-BA auch eine Festbetragsgruppe für Arzneimittel die Faktor VIII, plasmatisch + Von-Willebrand-Faktor enthalten bildet.*

### Bewertung

Zeitpunkt, Zuschnitt und Auswahl der Festbetragsgruppenbildung liegen im Gestaltungsspielraum des Gemeinsamen Bundesausschusses (BSG, Urt. v. 01.03.2011, Az. B 1 KR 10/10 R, Rn. 38). Der Gemeinsame Bundesausschuss prüft Hinweise auf weitergehende Möglichkeiten von Festbetragsgruppenbildungen grundsätzlich ergebnisoffen; dies ist jedoch nicht Gegenstand des vorliegenden Stellungnahmeverfahrens.



Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung

gemäß § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie  
Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung)  
2023-03: Blutgerinnungsfaktor VIII, rekombinant, Gruppe 1,  
in Stufe 2**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses  
am 12. Dezember 2023  
von 10:03 Uhr bis 10:28 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bayer Vital GmbH:**

Frau Mauss

Frau Dr. Mayer-Sandrock

Angemeldete Teilnehmende der Firma **CSL Behring GmbH:**

Herr Dr. Linhoff

Herr Jülich

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH:**

Frau Arambasic

Herr Dambacher

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Frau Dr. Herrmann

Frau Ziegler

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Swedish Orphan Biovitrum GmbH:**

Herr Hohman

Frau Wendler-Scheinpflug

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Herr Lüddecke

Frau Steuber

Angemeldete Teilnehmende für den **Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (B.A.H):**

Frau ten Haaf

Angemeldete Teilnehmende für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Wilken

Herr Moll

Angemeldete Teilnehmende für die **Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH):**

Herr Prof. Dr. Oldenburg

Herr PD Dr. Klamroth

Beginn der Anhörung: 10:03 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen mit leichter Verspätung im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich begrüße Sie ganz herzlich zu unserer Anhörung am heutigen Tag zur Festbetragsgruppenbildung, konkret Blutgerinnungsfaktor VIII, rekombinant, Gruppe 1, in Stufe 2. Wir sind im Stellungnahmeverfahren. Stellung genommen haben Bayer Vital GmbH, CSL Behring GmbH, Novo Nordisk, Pfizer, Swedish Orphan Biovitrum, Takeda Pharma Vertrieb GmbH, der Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, der Verband Forschender Arzneimittelhersteller sowie die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie in einer gemeinsamen Stellungnahme.

Ich trage zunächst vor, was wesentlicher Inhalt der Stellungnahmen war. Zum Themenkomplex Mehrfachregulierung und Versorgungssicherheit wird vorgetragen, dass eine Regulierung der betroffenen Arzneimittel bereits 2020 durch die Änderungen des GSAV für Hämophilieprodukte, durch Rabattverträge und durch die frühe Nutzenbewertung erfolgt sei. Die Festbetragsgruppenbildung sei deshalb nicht notwendig und auch nicht angemessen. Des Weiteren wird vorgetragen, es komme zu einer Verzerrung, wenn Erstattungsbeträge in die Festbetragsfestsetzung einfließen, insbesondere dann, wenn in den Erstattungsbetragsvereinbarungen der Herstellerabschlag abgelöst worden sei. Die Doppelrolle des GKV-SV – als Teilnehmer an Erstattungspreisverhandlungen und Beteiligung bei der Festbetragsgruppenbildung – stehe dem Grundsatzurteil zur Festbetragsgruppenbildung entgegen. Es wird auf ein Urteil des Bundesverfassungsgerichts vom 17. Dezember 2002 verwiesen. Es feiert also dieses Jahr das 21. Jubiläum. Es wird darauf hingewiesen, dass das Risiko bestehe, dass Arzneimittel aufgrund der Überregulation vom Markt genommen würden. Die Anfälligkeit für Lieferprobleme werde auf diese Weise weiter erhöht. Schließlich wird vorgetragen, dass Versorgungsengpässe problematisch seien, da es sich um lebenswichtige Arzneimittel für eine vulnerable Patientengruppe handele.

Dann wird vorgetragen, dass es Unterschiede zwischen den Arzneimitteln gebe. Zur Behandlung von Kindern seien nur die nichtpegylierten Wirkstoffe zugelassen. Es sei unklar, ob diese nach Festbetragsfestsetzung zum Festbetrag zur Verfügung stünden. Es könne zu einer Einschränkung von Therapiemöglichkeiten kommen. Pegylierte Wirkstoffe hätten eine längere Halbwertszeit und daraus resultierend längere Dosisintervalle als nichtpegylierte Wirkstoffe. Sie dürften daher nicht zusammen in einer Festbetragsgruppe der Stufe 2 zusammengefasst werden. Zudem wird vorgetragen, es bestünden diverse weitere Unterschiede zwischen den Wirkstoffen, bezogen auf Injektionssysteme, Lagerbedingungen, Art der Herstellung und Proteinstruktur.

Weitere Einwände werden vorgetragen, namentlich dass vor der Festbetragsgruppenbildung die Festbetragsfestsetzung und anschließende Verfügbarkeit zum Festbetrag für die plasmatischen Faktor-VIII-Produkte abgewartet werden müsse, für die mit Beschluss vom 15. Dezember 2022 eine Festbetragsgruppenbildung erfolgt sei. Der Wechsel zwischen Präparaten könne das Risiko für Hemmkörperbildung erhöhen. Das gewählte Verfahren zur Vergleichsgrößenberechnung führe zu Verzerrungen. Die Wirkstärkenvergleichsgrößen sollten unter Berücksichtigung von drei Nachkommastellen erfolgen. Die mittlere Dosierung und die Dosisintervalle für 85-kg-Patienten anhand der Angaben der Fachinformationen seien als Berechnungsgrundlage nicht angemessen. Last, but not least wird eingewendet, dass die Stellungnahmefrist zu kurz gewesen sei. – Das sind die Einwände im Wesentlichen.

Ich muss jetzt die Anwesenheit feststellen, weil wir auch heute Wortprotokoll führen und das dokumentiert sein muss. Für Bayer Vital sind Frau Mauss und Frau Dr. Mayer-Sandrock zugeschaltet, für CSL Behring Herr Dr. Linhoff und Herr Jülich, für Novo Nordisk Frau Arambasic und Herr Dambacher, für Pfizer Frau Dr. Herrmann und Frau Ziegler, für Swedish

Orphan Herr Hohman und Frau Wendler-Scheinpflug, für Takeda Herr Lüddecke und Frau Steuber, für den .B.A.H Frau ten Haaf, für den BPI Herr Dr. Wilken und Herr Moll sowie für die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung Herr Professor Dr. Oldenburg und Herr Privatdozent Dr. Klamroth. Ist sonst noch jemand eingeloggt, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Ich habe eingangs die Hauptargumente dargestellt. Ich schlage vor, wir fangen mit der Fachgesellschaft und den beiden Arzneimittelverbänden an. Ich würde Sie bitten, Herr Oldenburg oder Herr Klamroth, aus ihrer Sicht die wesentlichen Bedenken vorzutragen. Dasselbe gilt für die beiden Verbände. Dann frage ich, ob die einzelnen Unternehmen noch ergänzende Punkte zum Vortrag bringen wollen. – Wer macht das für die GTH? – Bitte schön, Herr Dr. Klamroth, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Klamroth (GTH):** Unsere Bedenken waren eher in der Natur der Ermittlung der Festbeträge. Medikamente werden normalerweise nach Fachinformation dosiert. In der Hämophilie dosieren wir nicht nach Fachinformation, sondern wir passen an den Faktor-VIII-Spiegel an. Das heißt, ich habe keinen Patienten, der nicht individuell nach seiner Pharmakokinetik der Faktor-VIII-Gabe dosiert wird. Das kann aus unserer Sicht zu Verzerrungen führen, wenn man als Grundlage die empfohlenen Dosen der Fachinformation nimmt. Heute auch in der Leitlinie empfohlen ist, dass man Patienten praktisch dauerhaft mit Faktor VIII exponiert und von der schweren Hämophilie in eine mittelschwere Hämophilie umwandelt. Dadurch muss der Talspiegel vor der nächsten Faktor-VIII-Gabe 3 bis 5 Prozent sein. Das empfehlen sowohl die internationale als auch die deutsche Leitlinie. Ich nehme also nicht die Dosis, die empfohlen ist, sondern ich passe anhand der Faktor-VIII-Messung die Dosis an. Das kann aus Sicht der GTH zu einer Verzerrung führen. – Möchte Herr Oldenburg vielleicht noch etwas ergänzen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Oldenburg, bitte.

**Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH):** Ich würde gerne zwei Punkte ergänzen. Zum einen haben die Präparate – das haben Sie vorhin schon gesagt – Unterschiede hinsichtlich der Herstellung, der Glykosylierung, der Proteinstruktur, der chemischen Modifikationen. Dies führt zu deutlich unterschiedlichen Hemmkörperisiken bei der Erstbehandlung von Hämophiliepatienten. Die liegen zwischen 25 und 50 Prozent, je nach Präparat. Dann gibt es bei pegylierten Präparaten die Besonderheiten, dass bei vorbestehenden p-Akt-Antikörpern diese Präparate unwirksam sind, wodurch sie sich in der Wirksamkeit unterscheiden. Alle anderen Punkte hat Herr Klamroth schon genannt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Oldenburg, Herr Klamroth. – Wir machen weiter mit dem BPI. Wer ergreift das Wort, Herr Wilken oder Herr Moll?

**Herr Dr. Wilken (BPI):** Herr Hecken, Sie haben die wesentlichen Punkte schon genannt. Ich will kurz auf drei Punkte eingehen. Der eine betrifft die Therapieumstellung bei Kindern. Wie Sie schon ausgeführt haben, ist hier zu berücksichtigen, dass für Kinder unter 12 Jahren das Zulassungsspektrum nicht einheitlich ist. Die Patientengruppe kann nur mit den nicht-pegylierten Wirkstoffen behandelt werden. Die pegylierten Faktor-VIII-Präparate sind hier nicht zugelassen. Gleichzeitig kann nicht davon ausgegangen werden, dass alle Hersteller der nicht pegylierten Wirkstoffe ihren Abgabepreis auf den festzusetzenden Festbetrag absenken werden. Deswegen könnten Therapieumstellungen erforderlich sind. Daher ist es wichtig, dass bei der Verfügbarkeit von Faktor-VIII-Präparaten die Kinder unter 12 Jahren besonders berücksichtigt werden.

Der zweite Aspekt ist die Marktverzerrung durch die Mehrfachregulierung. Sie hatten schon darauf hingewiesen, dass mit dem GSAV für die Arzneimittel zur spezifischen Therapie von Gerinnungsstörungen bei Hämophilie zum 1. September 2020 ein einheitliches Vertriebs- und Preisregulierungssystem etabliert wurde, um Marktverzerrungen zu vermeiden. Deswegen ist die gesetzliche Zielsetzung mit der Umsetzung der Neuordnung des Hämophilieamarktes aus unserer Sicht erreicht, und es verbietet sich eine zusätzliche Festbetragsregelung für die

Faktor-VIII-Präparate. Hier ist auch zu berücksichtigen, dass aufgrund des Preisregulierungsregimes die Hersteller schon erhebliche Preissenkungen haben hinnehmen müssen und dass zudem für die geplante Festbetragsgruppenbildung betroffene Produkte bereits überwiegend die frühe Nutzenbewertung durchlaufen haben, weswegen es für diese Arzneimittel bereits nutzenbasierte Preise gibt bzw. diese festgesetzt wurden.

Der dritte Punkt ist der Aspekt, den Sie auch schon angesprochen haben, die Festbetragsgruppenbildung und Preisverzerrungsprobleme, die sich durch die Überführung vom AMNOG-Markt in den Festbetrag ergeben. Das ist ein Problem, das nicht spezifisch für diese Produktkategorie ist, aber sich aufgrund der Konstellation ergibt. Hier gibt es das Problem, dass Herstellerabschläge im Rahmen der AMNOG-Erstattungsbeträge abgelöst werden konnten und dass diese abgelösten Beträge in den Festbetrag hineingehen sollen. Das ist etwas, was zulasten der Industrie geht und unbedingt vermieden werden sollte. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Wilken. – .B.A.H, Frau ten Haaf.

**Frau ten Haaf (.B.A.H):** Ich schließe mich Herrn Wilken an, auch was die Doppelregulierung des Marktes und die Preisbildung bei diesen Arzneimitteln betrifft. Dann möchte ich den Fokus auf die vulnerable Patientengruppe richten und darauf, dass wir Gefahr laufen, wenn wir noch eine Regulierung einführen, dass es zu Lieferengpässen kommt. Last, but not least brauchen wir eine auskömmliche Rahmenbedingung, damit die pharmazeutische Industrie in Deutschland für eine innovative Arzneimittelentwicklung und -herstellung die Fahne hochhalten kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau ten Haaf. – Dann rufe ich die pUs in alphabetischer Reihenfolge auf. Gibt es von Bayer noch Ergänzungen?

**Frau Mauss (Bayer Vital):** Vielen Dank, Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren, zunächst einmal danke für die Möglichkeit, hier unsere Stellungnahme abzugeben. Ich möchte mich gerne an die Vorredner anschließen und nur noch wenige Sachen erwähnen, die bisher nicht betont wurden. Bei der Mehrfach- bzw. Überregulierung sei erwähnt, dass in diesem Kontext die pharmazeutischen Unternehmer praktisch gezwungen sind, on top Rabattverträge abzuschließen, on top auf die ganzen Regulierungspreismechanismen, die wir bis jetzt gehört haben, um so die Patientenzahlung zu erreichen. In diesem Kontext ist das ein ganz besonderes Feld.

Des Weiteren möchte ich auf den Punkt der Besonderheiten eingehen. Wir haben eben gehört, dass es bei dieser vulnerablen Patientengruppe besonders wichtig ist, dass die Versorgung kontinuierlich erfolgt. Auf Basis des gerade entstehenden Nahostkonflikts und des Ukraine-Krieges sei darauf hingewiesen, dass hier Lieferschwierigkeiten ein ganz besonderes Problem darstellen.

Ein weiterer Punkt, der noch nicht im Detail erwähnt wurde, ist, dass die Präparate hinsichtlich Octocog alfa eine exaktere Berücksichtigung erfahren müssen. Wir begrüßen die ersten Schritte der Dosierung der Präparate gemäß der Fachinformation und der damit zusammenhängenden unterschiedlichen Mengenbedarfe bei der Therapie der Patienten. Allerdings wurden diese Unterschiede bisher nicht ausreichend abgebildet. Denn die Verbrauchsvorteile bei den unterschiedlichen Produkten ergeben sich nicht nur durch die Dosierungsintervalle, sondern eben auch durch die jeweiligen Infusionsvolumen je Gabe. Bei der aktuellen Berechnung der Vergleichsgrößen für die Wirkstoffe mit Octocog alfa – sprich: Kovaltry, sprich: Advate – sowie auch rekombinant kommt es hier entsprechend nicht zu einer exakten Berücksichtigung im Rahmen der Berechnung der Wirkstoffvergleichsgröße. Dies führt zu einer deutlichen Verzerrung der Vergleichsgrößen dieser Präparate und erfordert entsprechend eine Adjustierung.

Ansonsten bitten wir die Festbetragsgruppenbildung und die vorgebrachten Punkte in der Umsetzung intensiv zu überdenken. – Damit möchte ich mich für Ihre Aufmerksamkeit bedanken und stehe für Fragen gern zur Verfügung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Mauss. – CSL Behring, haben Sie noch Ergänzungen? – Herr Jülich.

**Herr Jülich (CSL Behring):** Vielen Dank. – Vielleicht kurz zur Einordnung. Mein Name ist Fabian Jülich. Zusammen mit meinem Kollegen Dr. Thomas Linhoff vertreten wir CSL Behring. CSL Behring ist mit dem Arzneimittel Lonoctocog alfa, Handelsname Afstyla von dem laufenden Festbetragsverfahren betroffen. Lonoctocog alfa ist ein lang wirksames, nichtpegyliertes Faktor-VIII-Präparat, das in allen Altersgruppen zugelassen ist und in Deutschland hergestellt wird.

Wir möchten ergänzend zu unserer schriftlichen Stellungnahme nur noch einen Punkt vertiefend herausstellen. Das ist der Hintergrund, warum aus unserer Sicht lang wirksame Faktor-VIII-Präparate mit einem vorhandenen Erstattungsbetrag von der Festbetragsgruppenbildung auszuschließen sind. Die lang wirksamen Faktor-VIII-Präparate haben bereits eine frühe Nutzenbewertung durchlaufen. Es wurden produktspezifische nutzenbasierte Erstattungsbeträge verhandelt. Darüber hinaus bestehen – das wurde schon angesprochen – flächendeckend Rabattverträge zwischen den pharmazeutischen Herstellern und den jeweiligen Krankenkassen. Bei beiden genannten Regulierungen kann ein breites Spektrum an relevanten und produktspezifischen Eigenschaften bei der Preisbildung berücksichtigt werden. Das ist bei den vorhandenen Erstattungsbeträgen im Ergebnis erkennbar. Uns fehlen gerade diese wichtigen Differenzierungsmöglichkeiten bei den Arzneimitteln in dem Verfahren der Festbetragsgruppenbildung, da hier die Preisbildung ausschließlich auf die Vergleichsgrößenbildung abgestellt wird. Das ist eine rein formale Angleichung der Preise. Dieses formale Vorgehen bei der Herleitung der Vergleichsgrößen sehen wir besonders kritisch. Gerade die lang wirksamen Faktor-VIII-Präparate weisen gemäß Fachinformation flexible Dosierungsmöglichkeiten auf; auch das wurde schon angesprochen. Basis für die Herleitung der Vergleichsgrößen im Festbetragsverfahren sind die einfachen Mittelwerte der empfohlenen Dosierungsspannen. Die lang wirksamen Faktor-VIII-Präparate sind jedoch mittlerweile mehrere Jahre in der Versorgung. In versorgungsnahen Studien konnte unter anderem auch für Lonoctocog alfa gezeigt werden, dass der tatsächliche Verbrauch unterhalb der Mittelwerte der Dosierungsspannen liegt. Die Vergleichsgrößen sind daher verzerrt und spiegeln nicht valide den realen Verbrauch bei lang wirksamen Faktor-VIII-Präparaten wider. Das Vorgehen bei der Herleitung der Vergleichsgrößen ist deshalb nicht geeignet. Vor diesem Hintergrund sind lang wirksame Faktor-VIII-Präparate mit einem Erstattungsbetrag nach § 130b SGB V aus der Festbetragsgruppenbildung auszuschließen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Jülich. – Wer macht es für Novo Nordisk?

**Herr Dambacher (Novo Nordisk):** Ich wollte einen weiteren Punkt einbringen, den wir noch nicht thematisiert haben. Über Regulierung und Überregulierung haben wir schon viel gesprochen. Es gibt noch die plasmatischen Faktor-VIII-Produkte mit Von-Willebrand-Faktor. Die haben aktuell eine Sonderstellung. Um auf Arztseite das Dickicht etwas zu entzerren und dem Arzt eine wirtschaftliche Verordnung leichter zu machen, empfehlen wir nachdrücklich, dass auch für diese Produktklasse eine Festbetragsgruppe gebildet wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dambacher. – Wer macht das für Pfizer?

**Frau Ziegler (Pfizer):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit der Stellungnahme. Mein Name ist Jessika Ziegler. Ich bin bei der Pfizer Pharma GmbH für alle Erstattungsfragen im Zusammenhang mit unseren Hämophiliepräparaten zuständig. Pfizer vertreibt das Originalprodukt ReFacto AF mit dem Wirkstoff Moroctocog alfa, welches in der geplanten Festbetragsgruppe wäre. Wir haben in unserer schriftlichen Stellungnahme schon ausgeführt, warum wir die Festbetragsgruppenbildung als nicht sachgerecht ansehen, und haben der schriftlichen Stellungnahme mündlich nichts weiter hinzuzufügen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Ziegler. – Wer möchte für Swedish Orphan sprechen?

**Frau Wendler-Scheinpflug (Swedish Orphan Biovitrum):** Einen schönen guten Morgen! Vielen Dank für die Wortübergabe. – Mein Name ist Sylvia Wendler-Scheinpflug. Ich arbeite für das Unternehmen Swedish Orphan Biovitrum. Wir haben das Produkt Elocta im Handel mit dem Wirkstoff Efmoroctocog alfa. Wir stimmen den Vorrednern zu. Auch wir sind der Auffassung, dass der G-BA von der Einführung dieser neuen Regulierungsebene in Form eines Festbetrags absehen sollte. Wir möchten kurz auf die methodischen Punkte eingehen. Wir können die gewählte Herangehensweise bei der Ermittlung der Vergleichsgrößen nachvollziehen, möchten aber an dieser Stelle vorschlagen, ein klein wenig nachzuschärfen. Aus unserer Sicht sind bei der Berechnung der Wirkstärkenvergleichsgröße die kleinen Wirkstärken, die insbesondere für die Therapie von Kindern relevant sind, nicht ausreichend berücksichtigt. Um diese kleinen Wirkstärken angemessen zu berücksichtigen, muss die Rundung der ermittelten Wirkstärkenvergleichsgröße von zwei auf drei Nachkommastellen erweitert werden. Geschieht dies nicht, kommt es zu kalkulatorischen Verzerrungen, die schließlich zu unterschiedlichen Festbeträgen und damit zu unterschiedlichen Kosten für kleine und große Wirkstärken führen. Diese sollten je Dosis annähernd gleich sein. So hat es das BSG-Urteil zum Festbetrag vom 17. September 2013 zu Paliperidon festgestellt.

Der zweite Punkt, den ich anbringen möchte, betrifft die Dosierungen für prophylaktische Behandlungen, insbesondere im Fall von Efmoroctocog alfa. Die in der Fachinformation angegebene Dosisspanne von 25 bis 65 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht für eine Prophylaxe wurde nicht vollständig berücksichtigt. Wir bitten darum, sicherzustellen, dass die Dosierungsangaben gemäß Fachinformation grundsätzlich vollständig einfließen. Das ist entscheidend, um ein einheitliches Vorgehen bei der Ermittlung der vorläufigen Vergleichsgrößen für alle Wirkstoffe im Verfahren zu gewährleisten. Mit den Dosisspannen wird eine leitliniengerechte Behandlung von Hämophilie-A-Patienten ermöglicht. Darüber hinaus sollte hinsichtlich der Dosisspanne eine Konsistenz mit der Nutzenbewertung des G-BA für den Wirkstoff Efmoroctocog alfa hergestellt werden. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Wendler-Scheinpflug. – Es bleibt noch Takeda. – Bitte, Herr Lüddecke.

**Herr Lüddecke (Takeda):** Schönen Dank, Herr Professor Hecken. – Mein Name ist Christian Lüddecke. Ich bin Teil des Teams für Regional Market Access bei Takeda. Wir sind mit mehreren Produkten von dieser möglichen Festbetragsgruppenbildung betroffen. Ich denke, dass alle relevanten Argumente, die gegen eine Festbetragsgruppenbildung sprechen, bereits genannt wurden. Deswegen würde ich in Anbetracht dessen, dass unsere schriftliche Stellungnahme vorliegt, auf eine weitere mündliche Ergänzung verzichten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Bezugnahme auf die schriftliche Stellungnahme. Ich kann Ihnen allen an dieser Stelle versichern, dass wir sie sehr sorgfältig diskutiert haben und im Lichte Ihrer heutigen pointierten Darstellungen noch einmal sehr genau reflektieren werden. – Ich schaue in die Runde: Patientenvertretung, Bänke, gibt es ergänzende Fragen von Ihnen zu dem schriftlichen und mündlichen Vortrag sowohl der pharmazeutischen Unternehmer wie auch der Fachgesellschaft? – Das sehe ich nicht. Dann bedanke ich mich bei Ihnen, dass Sie uns heute die wesentlichen Punkte Ihrer Stellungnahme zu Gehör gebracht haben. Wir werden das Verfahren im Lichte Ihrer Stellungnahmen und im Lichte des heute Vorgetragenen fortsetzen. Ich bedanke mich bei Ihnen und wünsche Ihnen einen schönen Resttag.

Damit beende ich diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 10:28 Uhr

## **D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation**

### **Inhalt**

#### **Bekanntmachung des Beschlusses im Bundesanzeiger**

#### **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

##### **1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren**

##### **1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)**



# Bekanntmachung

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die  
Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der  
Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) –  
Blutgerinnungsfaktor VIII, rekombinant, Gruppe 1, in Stufe 2

Vom 3. Mai 2023

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. Mai 2023 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) gemäß § 35 Absatz 2 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) einzuleiten.

Der Beschluss und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) eingesehen werden.

Stellungnahmen zu diesem Entwurf einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind – soweit nicht ausdrücklich im Original angefordert – in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien

**bis zum 7. Juni 2023**

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Arzneimittel  
Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

E-Mail: [festbetragsgruppen@g-ba.de](mailto:festbetragsgruppen@g-ba.de) mit Betreffzeile: „Stellungnahmeverfahren Anlage IX AM-RL (Blutgerinnungsfaktor VIII, rekombinant, Gruppe 1, in Stufe 2) – Verfahren 2023-03“

Der entsprechende Entwurf zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird zu diesem Zweck mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 8. Mai 2023 an den Stellungnehmerkreis gemäß § 92 Absatz 3a SGB V versendet.

## **Hinweis:**

Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Absatz 1 Satz 6 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb fristgerecht das Original einer beglaubigten Kopie des erteilten Patents den einzureichenden Unterlagen beizufügen. Andernfalls muss davon ausgegangen werden, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels kein gültiges Wirkstoffpatent vorliegt, mit der Folge, dass die Möglichkeit, das Arzneimittel von

einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen, nicht besteht.

Berlin, den 3. Mai 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

in Vertretung Zahn



## Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
Arzneimittel

**Besuchsadresse:**  
Gutenbergstr. 13  
10587 Berlin

**Ansprechpartner/in:**  
Abteilung Arzneimittel

**Telefon:**  
030 275838210

**Telefax:**  
030 275838205

**E-Mail:**  
arzneimittel@g-ba.de

**Internet:**  
www.g-ba.de

**Unser Zeichen:**  
Moh (2023-03)

**Datum:**  
8. Mai 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die  
Stellungnahmeberechtigten  
nach § 35 Absatz 2 SGB V

### Per E-Mail

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Anlage IX zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V - Verfahren 2023-03

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 3. Mai 2023 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage IX einzuleiten. Die Anlage IX zum Abschnitt M der AM-RL gemäß § 35 SGB V soll wie folgt geändert werden:

#### **Änderung der Arzneimittel-Richtlinie**

- Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung)
  - Blutgerinnungsfaktor VIII, rekombinant, Gruppe 1, in Stufe 2 (Neubildung)

Bitte beachten Sie, dass die Bezeichnung der Darreichungsformen unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand (01.01.2023) aktuellen Liste der „Standard Terms“ der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines) erfolgt.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 35 Absatz 2 SGB V erhalten Sie bis zum

**7. Juni 2023**

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

**Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Absatz 1 Satz 6 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb fristgerecht das Original einer beglaubigten Kopie des erteilten Patents den einzureichenden Unterlagen beizufügen. Anderenfalls muss davon ausgegangen werden, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels kein gültiges Wirkstoffpatent vorliegt, mit der Folge, dass die Möglichkeit, das Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen, nicht besteht.**

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie – soweit nicht ausdrücklich im Original angefordert – bitte in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss Arzneimittel  
Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin  
festbetragsgruppen@g-ba.de**

Bitte formulieren Sie die Betreffzeile Ihrer E-Mail möglichst kurz und prägnant durch Angabe der o. g. Verfahrensnummer sowie der „Wirkstoffgruppe“.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Anlagen

# Beschluss

## des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Blutgerinnungsfaktor VIII, rekombinant, Gruppe 1, in Stufe 2

Vom 3. Mai 2023

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. Mai 2023 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, beschlossen:

- I. In Anlage IX der AM-RL wird folgende Festbetragsgruppe „Blutgerinnungsfaktor VIII, rekombinant, Gruppe 1“ in Stufe 2 eingefügt:

„Stufe:	2	
Wirkstoffgruppe:	Blutgerinnungsfaktor VIII, rekombinant	
Festbetragsgruppe Nr.:	1	
Status:	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoffe	Vergleichsgröße
	Damoctocog alfa pegol	6248
	Efmoroctocog alfa	7650
	Lonoctocog alfa	7438
	Moroctocog alfa	7395
	Octocog alfa	6885
	Rurioctocog alfa pegol	7650
	Simoctocog alfa	7395
	Turoctocog alfa	9118
	Turoctocog alfa pegol	7650
Gruppenbeschreibung:	parenterale Darreichungsformen	
Darreichungsformen:	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung“	

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 3. Mai 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

in Vertretung Zahn

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung  
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) –  
Blutgerinnungsfaktor VIII, rekombinant, Gruppe 1, in Stufe 2

Vom 3. Mai 2023

## Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Verfahrensablauf .....	4
4.	Anlage .....	7

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Absatz 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen

zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Absatz 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 3. Mai 2023 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Neubildung der Festbetragsgruppe „Blutgerinnungsfaktor VIII, rekombinant, Gruppe 1“ in Stufe 2 einzuleiten.

In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird folgende Festbetragsgruppe „Blutgerinnungsfaktor VIII, rekombinant, Gruppe 1“ in Stufe 2 eingefügt:

„Stufe:	2	
Wirkstoffgruppe:	Blutgerinnungsfaktor VIII, rekombinant	
Festbetragsgruppe Nr.:	1	
Status:	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoffe	Vergleichsgröße
	Damoctocog alfa pegol	6248
	Efmoroctocog alfa	7650
	Lonoctocog alfa	7438
	Moroctocog alfa	7395
	Octocog alfa	6885
	Rurioctocog alfa pegol	7650
	Simoctocog alfa	7395
	Turoctocog alfa	9118
	Turoctocog alfa pegol	7650
Gruppenbeschreibung:	parenterale Darreichungsformen	
Darreichungsformen:	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung“	



Die in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe erweisen sich als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar.

Alle einbezogenen Wirkstoffe gehören zur Substanzklasse der Blutgerinnungsfaktoren. Bei allen handelt es sich um rekombinant hergestellten Blutgerinnungsfaktor VIII. Die Wirkstoffe ersetzen den bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie A fehlenden Blutgerinnungsfaktor VIII, wodurch eine vorübergehende Korrektur des Mangels und der Blutungsneigung erfolgt.

Den Wirkstoffen ist damit ein für die pharmakologische Vergleichbarkeit maßgeblich bestimmender vergleichbarer Wirkmechanismus gemein.

Darüber hinaus haben alle von der Festbetragsgruppe umfassten rekombinant hergestellten Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate aufgrund ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung in den Anwendungsgebieten „Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)“ einen gemeinsamen Bezugspunkt, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt.

Therapiemöglichkeiten werden nicht eingeschränkt und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen zur Verfügung. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erlaubt keinen Rückschluss darauf, dass eines der einbezogenen Fertigarzneimittel über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügt.

Die der Neubildung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigefügt. Demnach kann auch die nach § 35 Absatz 1 Satz 8 SGB V i. V. m. 4. Kapitel § 29 Absatz 1 Satz 1 VerfO gebotene Ermittlung der Vergleichsgröße für die vorliegende Festbetragsgruppe nachvollzogen werden. Abweichend von der Bestimmung der Vergleichsgröße nach Anlage I zum 4. Kapitel VerfO wird vorliegend die rechnerisch mittlere Einzeldosis bezogen auf die durchschnittliche Applikation in der Woche herangezogen, um die Wirkstoffe untereinander vergleichbar zu machen.

Die von der geplanten Festbetragsgruppe umfassten Wirkstoffe werden patientenindividuell gewichtsadaptiert dosiert. Die Besonderheit liegt darin, dass pro Anwendung regelmäßig mehrere Packungen mit unterschiedlichen oder gleichen Wirkstärken erforderlich sind. Dementsprechend ist in diesem Fall eine nach der Methode der verordnungsgewichteten Wirkstärke ermittelte Vergleichsgröße nicht geeignet, ohne wesentliche Verzerrungen eine Durchschnittsdosis je Verordnung abzubilden, die erforderlich ist, um das erfasste Patientenkollektiv therapeutisch wirksam zu behandeln (vgl. BSG-Urteil 17.09.2013, B 1 KR 54/12 R, Rn. 57).

Daher wird die vorläufige Vergleichsgröße nach § 35 Absatz 1 Satz 8 SGB V als Durchschnittsdosierung für einen 85 kg Patienten (Durchschnittsgewicht eines männlichen Erwachsenen, Hämophilie A tritt überwiegend bei Männern auf) in der Prophylaxe der Hämophilie A bestimmt und der Applikationsfaktor dementsprechend als wochenbezogene, durchschnittliche Applikation ausgewiesen. Indem unter diesen Umständen keine Ordnungsdaten zur Ermittlung der Vergleichsgrößen herangezogen werden, werden im vorliegenden Fall die einbezogenen Wirkstoffe untereinander vergleichbar gemacht.

Eine Aufnahme der Festbetragsgruppe in Anlage X der Arzneimittel-Richtlinie ist insofern nicht erforderlich.

### 3.      **Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat eine Arbeitsgruppe mit der Beratung und Vorbereitung von Beschlussempfehlungen zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens bei Neubildung von Festbetragsgruppen beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

Die AG Nutzenbewertung hat am 13. Februar, 13. März 2023 und 17. April 2023 über die Neubildung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten und die Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens vorbereitet.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 3. Mai 2023 über die Neubildung der Festbetragsgruppe beraten. Die Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde konsentiert und nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	13.02.2023, 13.03.2023, 17.04.2023	Beratung zur Neubildung
Unterausschuss Arzneimittel	03.05.2023	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme ist ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

#### **Stellungnahmeberechtigte**

Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Mit Beschluss vom 21. Dezember 2017 (BANz AT 16.01.2018 B4) hat der Gemeinsame Bundesausschuss beschlossen, in Verfahren zu Festbetragsgruppenbildungen nach § 35 Absatz 1 SGB V im Sinne einer einheitlichen Verfahrenspraxis den nach § 92 Absatz 3a SGB V entsprechend 1. Kapitel § 9 der Verfahrensordnung bestimmten Kreis von Stellungnahmeberechtigten anzuhören.

Daher ist entsprechend § 92 Absatz 3a Satz 1 SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene in Verfahren zu Festbetragsgruppenbildungen nach § 35 Absatz 1 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Der maßgeblichen Spitzenorganisation der Medizinprodukte-Hersteller wird beschränkt auf Richtlinienänderungen bezogen auf sonstige in die Arzneimittelversorgung einbezogene Leistungen nach § 31 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, weshalb vorliegend ein Stellungnahmerecht nicht besteht.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

<b>Organisation</b>	<b>Straße</b>	<b>Ort</b>
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Schützenstraße 6a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzau 8	66663 Merzig
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

<b>Organisation</b>	<b>Straße</b>	<b>Ort</b>
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wird auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 3. Mai 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

in Vertretung Zahn

#### **4. Anlage**

Vergleichsgröße nach dem 4. Kapitel § 29 Absatz 1 Satz 1 der VerFO des G-BA

**Festbetragsstufe 2**

**Festbetragsgruppe:**

**Blutgerinnungsfaktor VIII, rekombinant**

**Gruppe 1**

**Wirkstoffe**

Damoctocog alfa pegol

Efmoroctocog alfa

Lonooctocog alfa

Moroctocog alfa

Octocog alfa

Rurioctocog alfa pegol

Simooctocog alfa

Turoctocog alfa

Turoctocog alfa pegol

**Gruppenbeschreibung:**

verschreibungspflichtig

parenterale Darreichungsformen

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung \*

\* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index>.

Preis- und Produktstand: 01.01.2023

Vergleichsgröße nach dem 4. Kapitel § 29 Absatz 1 Satz 1 der VerfO des G-BA

**Tabelle: Ermittlung der vorläufigen Vergleichsgröße**

**Festbetragsgruppe:**

**Blutgerinnungsfaktor VIII, rekombinant**

**Gruppe 1**

<b>Wirkstoff</b>	<b>Dosierung Prophylaxe (Fachinformation) (I.E. / kg)</b>	<b>durchschnittliche Dosis Prophylaxe (I.E. / kg)</b>	<b>vorläufige Vergleichsgröße (vVG) = durchschnittliche Dosis pro 85 kg*</b>
Damoctocog alfa pegol	45 – 60	52,5	4463
Efmoroctocog alfa	50	50	4250
Lonooctocog alfa	20 – 50	35	2975
Moroctocog alfa	20 – 40	30	2550
Octocog alfa	20 – 40	30	2550
Rurioctocog alfa pegol	40 – 50	45	3825
Simooctocog alfa	20 – 40	30	2550
Turoctocog alfa	20 – 40, 20 – 50	32,5	2763
Turoctocog alfa pegol	50	50	4250

\* durchschnittliches Gewicht eines männlichen Erwachsenen entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung, 2017“

Vergleichsgröße nach dem 4. Kapitel § 29 Absatz 1 Satz 1 der VerfO des G-BA

Tabelle: Darstellung der Applikationsfrequenzen

Festbetragsgruppe:		Blutgerinnungsfaktor VIII, rekombinant		Gruppe 1	
gemeinsame Anwendungsgebiete:		Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII), Therapie von Blutungen bei Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)			
singuläres Anwendungsgebiet:		kein			
Präparate im singulären Anwendungsgebiet:		kein			
Wirkstoff	Indikationsbereiche	Applikationsfrequenz (BfArM-Muster-/Referenztext)	Applikationsfrequenz (Fachinformation)	Applikationsfrequenz (APFR) pro Woche	Applikationsfaktor (APF = Ø APFR)
Damoctocog alfa pegol	Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)	kein Muster-/Referenztext vorhanden	alle 5 Tage	1,4	1,4
	Therapie von Blutungen bei Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)*	kein Muster-/Referenztext vorhanden			
Efmoroctocog alfa	Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)	kein Muster-/Referenztext vorhanden	alle 3 bis 5 Tage	2,3; 1,8; 1,4	1,8
	Therapie von Blutungen bei Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)*	kein Muster-/Referenztext vorhanden			
Lonoctocog alfa	Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)	kein Muster-/Referenztext vorhanden	2 bis 3 mal pro Woche	2, 3	2,5
	Therapie von Blutungen bei Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)*	kein Muster-/Referenztext vorhanden			
Morooctocog alfa	Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)	kein Muster-/Referenztext vorhanden	alle 2 bis 3 Tage	3,5; 2,3	2,9
	Therapie von Blutungen bei Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)*	kein Muster-/Referenztext vorhanden			
Octocog alfa	Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)	kein Muster-/Referenztext vorhanden	alle 2 bis 3 Tage oder 2 bis 3 mal pro Woche	3,5; 2,3 oder 2; 3	2,7
	Therapie von Blutungen bei Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)*	kein Muster-/Referenztext vorhanden			
Rurioctocog alfa pegol	Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)	kein Muster-/Referenztext vorhanden	2 mal pro Woche	2	2,0
	Therapie von Blutungen bei Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)*	kein Muster-/Referenztext vorhanden			
Simooctocog alfa	Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)	kein Muster-/Referenztext vorhanden	alle 2 bis 3 Tage	3,5; 2,3	2,9
	Therapie von Blutungen bei Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)*	kein Muster-/Referenztext vorhanden			

\* wird bei der APF-Ermittlung nicht berücksichtigt, da die Anwendung nur kurzzeitig nach Bedarf erfolgt



Vergleichsgröße nach dem 4. Kapitel § 29 Absatz 1 Satz 1 der VerfO des G-BA

**Tabelle: Darstellung der Applikationsfrequenzen**

<b>Festbetragsgruppe:</b>	<b>Blutgerinnungsfaktor VIII, rekombinant</b>	<b>Gruppe 1</b>
<b>gemeinsame Anwendungsgebiete:</b>	Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII), Therapie von Blutungen bei Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)	
<b>singuläres Anwendungsgebiet:</b>	kein	
<b>Präparate im singulären Anwendungsgebiet:</b>	kein	

Wirkstoff	Indikationsbereiche	Applikationsfrequenz (BfArM-Muster-/Referenztext)	Applikationsfrequenz (Fachinformation)	Applikationsfrequenz (APFR) pro Woche	Applikationsfaktor (APF = $\sum$ APFR)
Turoctocog alfa	Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)	kein Muster-/Referenztext vorhanden	alle 2 Tage, 3 mal pro Woche	3,5; 3	3,3
	Therapie von Blutungen bei Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)*	kein Muster-/Referenztext vorhanden			
Turoctocog alfa pegol	Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)	kein Muster-/Referenztext vorhanden	alle 4 Tage	1,8	1,8
	Therapie von Blutungen bei Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)*	kein Muster-/Referenztext vorhanden			

\* wird bei der APF-Ermittlung nicht berücksichtigt, da die Anwendung nur kurzzeitig nach Bedarf erfolgt

Vergleichsgröße nach dem 4. Kapitel § 29 Absatz 1 Satz 1 der VerO des G-BA

**Tabelle: Ermittlung der endgültigen Vergleichsgröße**

**Festbetragsgruppe:**

**Blutgerinnungsfaktor VIII, rekombinant**

**Gruppe 1**

<b>Wirkstoff</b>	<b>vorläufige Vergleichsgröße (vVG)</b>	<b>Applikationsfaktor (APF)</b>	<b>Vergleichsgröße (VG) = vVG x APF</b>
Damoctocog alfa pegol	4463	1,4	6248
Efmoroctocog alfa	4250	1,8	7650
Lonooctocog alfa	2975	2,5	7438
Moroctocog alfa	2550	2,9	7395
Octocog alfa	2550	2,7	6885
Rurioctocog alfa pegol	3825	2	7650
Simooctocog alfa	2550	2,9	7395
Turoctocog alfa	2763	3,3	9118
Turoctocog alfa pegol	4250	1,8	7650

Preis- und Produktstand: 01.01.2023

Vergleichsgröße nach dem 4. Kapitel § 29 Absatz 1 Satz 1 der VerfO des G-BA

**Festbetragsstufe 2**

**Festbetragsgruppe:**

**Blutgerinnungsfaktor VIII, rekombinant**

**Gruppe 1**

<b>Wirkstoff</b>	<b>Vergleichsgröße</b>
Damoctocog alfa pegol	6248
Efmoroctocog alfa	7650
Lonoctocog alfa	7438
Moroctocog alfa	7395
Octocog alfa	6885
Rurioctocog alfa pegol	7650
Simoctocog alfa	7395
Turoctocog alfa	9118
Turoctocog alfa pegol	7650

**Gruppenbeschreibung:** verschreibungspflichtig  
parenterale Darreichungsformen  
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer  
Injektionslösung; Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung  
einer Injektions-/Infusionslösung \*

\* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index> .

Preis- und Produktstand: 01.01.2023

Vergleichsgröße nach dem 4. Kapitel § 29 Absatz 1 Satz 1 der VerfO des G-BA

**Tabelle: Anwendungsgebiete**

**Festbetragsgruppe:** **Blutgerinnungsfaktor VIII, rekombinant** **Gruppe 1**

**gemeinsame Anwendungsgebiete:** Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII),  
Therapie von Blutungen bei Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)

**singuläres Anwendungsgebiet:** kein

**Präparate im singulären Anwendungsgebiet:** kein

<b>Wirkstoff</b>	<b>Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)</b>	<b>Therapie von Blutungen bei Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)</b>
Damoctocog alfa pegol	x	x
Efmoroctocog alfa	x	x
Lonoctocog alfa	x	x
Moroctocog alfa	x	x
Octocog alfa	x	x
Rurioctocog alfa pegol	x	x
Simoctocog alfa	x	x
Turoctocog alfa	x	x
Turoctocog alfa pegol	x	x

Preis- und Produktstand: 01.01.2023

Preisübersicht zu Festbetragsgruppe Blutgerinnungsfaktor VIII, rekombinant, Gruppe 1  
 Vorrichtungen (in Tsd.): 255,0 (Basis 2021)  
 Umsatz (in Mio. EURO): 358,5

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat				0,03	0,04	0,05	0,07	0,08	0,1	0,11	0,13	0,14	0,15	0,15	0,16	
	Vo in Tsd	%sol.	%kum.	PULV 1	PULV 1	PULV 1	PULV 1	PULV 1	PULV 1	PULV 1	PULV 1	PULV 1	PULV 1	PULV 1	PULV 1	
DAMOCTOCOG BAYER (DATC)	9,46	3,71	100,00		204,38			397,48								783,70
EFMORCTOCOG ABACUS SOBI (EFTC)	0,00	0,00	96,29				346,18									
EFMORCTOCOG AXICORP SOBI (EFTC)	0,00	0,00	96,29								643,31					
EFMORCTOCOG CC SOBI (EFTC)	0,00	0,00	96,29						485,39		632,08					
EFMORCTOCOG KOHL SOBI (EFTC)	0,05	0,02	96,29								643,41					
EFMORCTOCOG ORI SOBI (EFTC)	0,00	0,00	96,27								643,42					
EFMORCTOCOG PARANOVA SOBI (EFTC)	0,01	0,00	96,27								643,43					
EFMORCTOCOG SOBI (EFTC)	61,01	23,93	96,27	169,33			327,37		485,40							
LONOCTOCOG ABACUS CSL (LOTO)	0,02	0,01	72,33								786,46					
LONOCTOCOG CSL (LOTO)	21,91	8,59	72,33	206,06			400,86				790,41					
LONOCTOCOG KOHL CSL (LOTO)	0,03	0,01	63,73								786,47					
LONOCTOCOG ORI CSL (LOTO)	0,01	0,00	63,72													
LONOCTOCOG PARANOVA CSL (LOTO)		0,00	63,72													
MOROCTOCOG KOHL PFIZER (MORO)		0,00	63,72					512,21				1.011,90				
MOROCTOCOG ORI PFIZER (MORO)		0,00	63,72					512,24				1.013,19				
MOROCTOCOG PFIZER (MORO)	17,33	6,80	63,72	261,75												
OCTOCOG ABACUS BAYER (OCTO)	0,00	0,00	56,93													
OCTOCOG ABACUS TAKEDA (OCTO)		0,00	56,92										1.029,08			
OCTOCOG AXICORP BAYER (OCTO)	0,08	0,03	56,92										993,46			
OCTOCOG BAYER (OCTO)	10,19	4,00	56,90		258,35		505,38						999,49			
OCTOCOG CC TAKEDA (OCTO)		0,00	52,90										1.029,09			
OCTOCOG KOHL BAYER (OCTO)	0,03	0,01	52,90													
OCTOCOG ORI BAYER (OCTO)	0,03	0,01	52,89				505,36						993,46			
OCTOCOG ORI TAKEDA (OCTO)	0,02	0,01	52,88										1.029,24	1.029,64		
OCTOCOG PARANOVA BAYER (OCTO)	0,01	0,00	52,87										993,46			
OCTOCOG TAKEDA (OCTO)	53,15	20,85	52,87		275,44		539,57						1.067,86	1.066,29		
RURIOCTOCOG ABACUS TAKEDA (RUTC)		0,00	32,02													
RURIOCTOCOG EURIM TAKEDA (RUTC)		0,00	32,02													
RURIOCTOCOG KOHL TAKEDA (RUTC)	0,09	0,03	32,02													
RURIOCTOCOG ORI TAKEDA (RUTC)		0,00	31,99								739,98					
RURIOCTOCOG TAKEDA (RUTC)	41,07	16,11	31,99				375,77				740,24					
SIMOCTOCOG BIOTEST (SMTC)	3,15	1,24	15,88				368,95					726,60				
SIMOCTOCOG HAEMATO OCTAPHARMA (SMTC)		0,00	14,64									726,58				
SIMOCTOCOG OCTAPHARMA (SMTC)	17,55	6,88	14,64		190,13		368,95					726,60				
SIMOCTOCOG PARANOVA OCTAPHARMA (SMTC)		0,00	7,76													
TUROCTOCAL AXICORP NOVO (TURO)	0,01	0,00	7,76						669,48							
TUROCTOCAL NOVO (TURO)	5,35	2,10	7,75		175,85		340,40			669,52						998,64
TUROCTOCAP NOVO (TURP)	14,42	5,66	5,66				380,69				750,12					
Summen (Vo in Tsd.)	254,95			2,30	2,66	0,46	15,02	0,75	2,07	1,08	39,98	9,36	19,14	0,79	3,98	
Anteilswerte (%)				0,90	1,04	0,18	5,89	0,29	0,81	0,42	15,68	3,67	7,51	0,31	1,56	

Abkürzungen	Darreichungsformen	Kürzel	Langform	Einzelwirkstoffe	Kürzel	Langform
		PULV	Pulver / Pulver für ein Konzentrat / Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung / Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung		DATC	Damococog alfa pegol
					EFTC	Elmorococog alfa
					LOTO	Lonococog alfa
					MORO	Morococog alfa
					OCTO	Ococog alfa
					RUTC	Ruricocog alfa pegol
					SMTC	Simococog alfa
					TURO	Turococog alfa
					TURP	Turococog alfa pegol

Preisübersicht zu Festbetragsgruppe Blutgerinnungsfaktor VIII, rekombinant, Gruppe 1  
 Vorrichtungen (in Tsd.); 255,0 (Basis 2021)  
 Umsatz (in Mio. EURO): 358,5

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat				0,2	0,22	0,26	0,27	0,29	0,32	0,33	0,39	0,4	0,41
	Vo in Tsd	%sol.	%kum.	PULV 1	PULV 1	PULV 1	PULV 1	PULV 1 30	PULV 1	PULV 1	PULV 1	PULV 1	PULV 1
DAMOCTOCOG BAYER (DATC)	9,46	3,71	100,00						1.555,27				
EFMORCTOCOG ABACUS SOBI (EFTC)	0,00	0,00	96,29	959,47		1.275,45					1.896,03		
EFMORCTOCOG AXICORP SOBI (EFTC)		0,00	96,29			1.264,22					1.896,00		
EFMORCTOCOG CC SOBI (EFTC)	0,00	0,00	96,29			1.264,23							
EFMORCTOCOG KOHL SOBI (EFTC)	0,05	0,02	96,29										
EFMORCTOCOG ORI SOBI (EFTC)		0,00	96,27	959,49		1.275,57					1.896,13		
EFMORCTOCOG PARANOVA SOBI (EFTC)	0,01	0,00	96,27			1.275,58					1.896,15		
EFMORCTOCOG SOBI (EFTC)	61,01	23,93	96,27	959,52		1.275,60					1.896,17		
LONOCTOCOG ABACUS CSL (LOTO)	0,02	0,01	72,33				1.566,66						
LONOCTOCOG CSL (LOTO)	21,91	8,59	72,33	1.179,99			1.568,29					2.323,63	
LONOCTOCOG KOHL CSL (LOTO)	0,03	0,01	63,73				1.566,69						
LONOCTOCOG ORI CSL (LOTO)	0,01	0,00	63,72				1.568,27					2.323,61	
LONOCTOCOG PARANOVA CSL (LOTO)		0,00	63,72				1.552,97						
MOROCTOCOG KOHL PFIZER (MORO)		0,00	63,72				1.998,99						2.970,34
MOROCTOCOG ORI PFIZER (MORO)		0,00	63,72				2.000,24						2.971,56
MOROCTOCOG PFIZER (MORO)	17,33	6,80	63,72										
OCTOCOG ABACUS BAYER (OCTO)	0,00	0,00	56,93					1.971,59	57.539,72				
OCTOCOG ABACUS TAKEDA (OCTO)		0,00	56,92						2.033,29				
OCTOCOG AXICORP BAYER (OCTO)	0,08	0,03	56,92						1.971,78				
OCTOCOG BAYER (OCTO)	10,19	4,00	56,90						1.973,69				
OCTOCOG CC TAKEDA (OCTO)		0,00	52,90										
OCTOCOG KOHL BAYER (OCTO)	0,03	0,01	52,90						1.971,78				
OCTOCOG ORI BAYER (OCTO)	0,03	0,01	52,89						1.971,70				
OCTOCOG ORI TAKEDA (OCTO)	0,02	0,01	52,88		1.540,46				2.092,79				
OCTOCOG PARANOVA BAYER (OCTO)	0,01	0,00	52,87						1.971,71				
OCTOCOG TAKEDA (OCTO)	53,15	20,85	52,87		1.594,09				2.106,26				
RURIOCTOCOG ABACUS TAKEDA (RUTC)		0,00	32,02			1.469,06							
RURIOCTOCOG EURIM TAKEDA (RUTC)		0,00	32,02			1.419,08							
RURIOCTOCOG KOHL TAKEDA (RUTC)	0,09	0,03	32,02			1.469,08							
RURIOCTOCOG ORI TAKEDA (RUTC)		0,00	31,99			1.469,07							
RURIOCTOCOG TAKEDA (RUTC)	41,07	16,11	31,99			1.469,20					2.177,72		
SIMOCTOCOG BIOTEST (SMTC)	3,15	1,24	15,88				1.441,92						2.138,05
SIMOCTOCOG HAEMATO OCTAPHARMA (SMTC)		0,00	14,64										
SIMOCTOCOG OCTAPHARMA (SMTC)	17,55	6,88	14,64				1.441,92						2.138,05
SIMOCTOCOG PARANOVA OCTAPHARMA (SMTC)		0,00	7,76				1.441,90						
TUROCTOCAL AXICORP NOVO (TURO)	0,01	0,00	7,76		1.327,71								
TUROCTOCAL NOVO (TURO)	5,35	2,10	7,75		1.327,74					1.972,01			
TUROCTOCAP NOVO (TURP)	14,42	5,66	5,66	1.119,53		1.488,95					2.206,43		
Summen (Vo in Tsd.)	254,95			4,74	6,44	48,45	25,09	22,11	3,01	1,83	18,26	5,48	6,36
Anteilswerte (%)				1,86	2,52	19,00	9,84	8,67	0,00	1,18	7,16	2,15	2,49

Abkürzungen	Darreichungsformen	Kürzel	Langform	Einzelwirkstoffe	Kürzel	Langform
		PULV	Pulver / Pulver für ein Konzentrat / Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung / Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung		DATC	Damoctocog alfa pegol
					EFTC	Elmoroctocog alfa
					LOTO	Lonocotocog alfa
					MORO	Moroctocog alfa
					OCTO	Octocog alfa
					RUTC	Rurioctocog alfa pegol
					SMTC	Simocotocog alfa
					TURO	Turoctocog alfa
					TURP	Turoctocog alfa pegol

Preisübersicht zu Festbetragsgruppe Blutgerinnungsfaktor VIII, rekombinant, Gruppe 1  
 Vorordnungen (in Tsd.): 255,0 (Basis 2021)  
 Umsatz (in Mio. EURO): 358,5

Darreichungsform Packungsgröße Präparat				0,44 PULV		0,48 PULV	0,52 PULV	0,54 PULV
	1	30		1	1	1	1	
	Vo in Tsd.	%sol.	%kum.					
DAMOCTOCOG BAYER (DATC)	9,46	3,71	100,00			2.304,09		
EFMOROCTOCOG ABACUS SOBI (EFTC)	0,00	0,00	96,29					
EFMOROCTOCOG AXICORP SOBI (EFTC)		0,00	96,29					
EFMOROCTOCOG CC SOBI (EFTC)	0,00	0,00	96,29					
EFMOROCTOCOG KOHL SOBI (EFTC)	0,05	0,02	96,29					
EFMOROCTOCOG ORI SOBI (EFTC)		0,00	96,27					
EFMOROCTOCOG PARANOVA SOBI (EFTC)	0,01	0,00	96,27					
EFMOROCTOCOG SOBI (EFTC)	61,01	23,93	96,27			2.509,02		
LONOCTOCOG ABACUS CSL (LOTO)	0,02	0,01	72,33					
LONOCTOCOG CSL (LOTO)	21,91	8,59	72,33					
LONOCTOCOG KOHL CSL (LOTO)	0,03	0,01	63,73					
LONOCTOCOG ORI CSL (LOTO)	0,01	0,00	63,72					
LONOCTOCOG PARANOVA CSL (LOTO)		0,00	63,72					
MOROCTOCOG KOHL PFIZER (MORO)		0,00	63,72					
MOROCTOCOG ORI PFIZER (MORO)		0,00	63,72					
MOROCTOCOG PFIZER (MORO)	17,33	6,80	63,72					
OCTOCOG ABACUS BAYER (OCTO)	0,00	0,00	56,93	2.928,69	86.280,78			
OCTOCOG ABACUS TAKEDA (OCTO)		0,00	56,92					
OCTOCOG AXICORP BAYER (OCTO)	0,08	0,03	56,92					
OCTOCOG BAYER (OCTO)	10,19	4,00	56,90	2.931,72				
OCTOCOG CC TAKEDA (OCTO)		0,00	52,90					
OCTOCOG KOHL BAYER (OCTO)	0,03	0,01	52,90					
OCTOCOG ORI BAYER (OCTO)	0,03	0,01	52,89					
OCTOCOG ORI TAKEDA (OCTO)	0,02	0,01	52,88	3.022,09				
OCTOCOG PARANOVA BAYER (OCTO)	0,01	0,00	52,87	2.928,79				
OCTOCOG TAKEDA (OCTO)	53,15	20,85	52,87	3.130,57				
RURIOCTOCOG ABACUS TAKEDA (RUTC)		0,00	32,02					
RURIOCTOCOG EURIM TAKEDA (RUTC)		0,00	32,02					
RURIOCTOCOG KOHL TAKEDA (RUTC)	0,09	0,03	32,02					
RURIOCTOCOG ORI TAKEDA (RUTC)		0,00	31,99					
RURIOCTOCOG TAKEDA (RUTC)	41,07	16,11	31,99					
SIMOCTOCOG BIOTEST (SMTC)	3,15	1,24	15,88					2.831,53
SIMOCTOCOG HAEMATO OCTAPHARMA (SMTC)		0,00	14,64					
SIMOCTOCOG OCTAPHARMA (SMTC)	17,55	6,88	14,64					2.831,53
SIMOCTOCOG PARANOVA OCTAPHARMA (SMTC)		0,00	7,76					
TUROCTOCAL AXICORP NOVO (TURO)	0,01	0,00	7,76					
TUROCTOCAL NOVO (TURO)	5,35	2,10	7,75					
TUROCTOCAP NOVO (TURP)	14,42	5,66	5,66					
Summen (Vo in Tsd.)	254,95			8,02		1,97	3,11	2,53
Anteilswerte (%)				3,14	0,00	0,77	1,22	0,99

Abkürzungen	Darreichungsformen	Kürzel	Langform	Einzelwirkstoffe	Kürzel	Langform
		PULV	Pulver / Pulver für ein Konzentrat / Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung / Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung		DATC	Damoctocog alfa pegol
					EFTC	Efmoroctocog alfa
					LOTO	Lonoctocog alfa
					MORO	Moroctocog alfa
					OCTO	Octocog alfa
					RUTC	Rurioctocog alfa pegol
					SMTC	Simoctocog alfa
					TURO	Turoctocog alfa
					TURP	Turoctocog alfa pegol

## Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben. Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1.	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
	TI:	(Titel)
	SO:	(Quelle: Zeitschrift, Internetadresse, Ort/Verlag/Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

### Literaturliste [Institution/Firma] Niereninsuffizienz

	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Beispiel für Zeitschriftenartikel</i>	1	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis / 35/6 Suppl 2 ( S1-140) /2000/
<i>Beispiel für Buchkapitel</i>	2	AU:	Druml W
		TI:	Ernährung bei Krankheiten der Niere. In: <b>Stein J, Jauch KW (Ed)</b> . Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003. S. 521-38
<i>Beispiel für Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Beispiel für Internetdokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	<a href="http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html">http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html</a>
<i>Beispiel für HTA-Dokument</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC.2000



**Stellungnahmeverfahren zum Thema [AM-RL, Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung)]**  
 [2023-03]

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	



Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte  
nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V

**gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
Arzneimittel**

**Besuchsadresse:**  
Gutenbergstr. 13  
10587 Berlin

**Ansprechpartner/in:**  
Abteilung Arzneimittel

**Telefon:**  
030 275838216

**Telefax:**  
030 275838205

**E-Mail:**  
arzneimittel@g-ba.de

**Internet:**  
www.g-ba.de

**Unser Zeichen:**  
Moh (2023-03)

**Datum:**  
16. November 2023

Sachverständigen Anhörung gemäß § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie jedem, der berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abzugeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge bezüglich der

### **Änderung der Arzneimittel-Richtlinie**

### **Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Blutgerinnungsfaktor VIII, rekombinant, Gruppe 1, in Stufe 2**

eine mündliche Anhörung anberaunt.

Die Anhörung findet statt:

**Am 12. Dezember 2023  
um 10:00 Uhr  
im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses  
Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin  
als eMeeting**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

An der Anhörung können für jeden mündlich Stellungnahmeberechtigten höchstens jeweils zwei Sachverständige teilnehmen.

Bitte teilen Sie uns bis zum **30. November 2023** per E-Mail ([festbetragsgruppen@g-ba.de](mailto:festbetragsgruppen@g-ba.de)) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen und deren E-Mail-Adressen.

Es steht Ihnen frei, auf Ihr mündliches Stellungnahmerecht zu verzichten.

Voraussetzung für die Teilnahme an der mündlichen Anhörung ist die Abgabe einer vollständig ausgefüllten Offenlegungserklärung. Bitte prüfen Sie deshalb, ob Sie alle Fragen beantwortet haben und unterschreiben Sie die Offenlegungserklärung mit Datumsangabe zweimalig im dafür vorgesehen Abschnitt auf Seite 3.

Die Offenlegungserklärung ist im Original zur mündlichen Anhörung vorzulegen.

Ausnahmsweise können Sie ihre Offenlegungserklärung als Scan oder Foto an [arzneimittel@g-ba.de](mailto:arzneimittel@g-ba.de) richten.

Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen.

PowerPoint-Präsentationen sind jedoch leider nicht möglich. Bitte beachten Sie, dass die mündliche Anhörung in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Die Einwahldaten erhalten Sie rechtzeitig vor der Sitzung per E-Mail.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen