

IQWiG-Berichte – Nr. 218

Turoctocog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A14-04
Version: 1.0
Stand: 10.04.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Turoctocog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.01.2014

Interne Auftragsnummer:

A14-04

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Bernd Pöttsch, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Gregor Moritz
- Dorothea Gechter
- Wolfram Groß
- Thomas Kaiser
- Corinna Kiefer
- Stefan K. Lhachimi
- Katrin Nink
- Corinna ten Thoren

Schlagwörter: Turoctocog alfa, Hämophilie A, Nutzenbewertung

Keywords: Turoctocog alfa, Recombinant Factor VIII N8, Hemophilia A, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung.....	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellung	5
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	5
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	6
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	6
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	7
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1).....	7
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	7
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	7
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	9
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	9
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	9
2.7.2.3.2 Studienpool	10
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	10
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	10
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	10
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	10
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	11
2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	11
2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	12

2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	12
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	12
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	12
3	Kosten der Therapie	13
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	13
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	13
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz	13
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	15
3.2.1	Behandlungsdauer	15
3.2.2	Verbrauch	15
3.2.3	Kosten.....	17
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	17
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	18
3.2.6	Versorgungsanteile	19
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	19
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	21
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	21
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	21
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	21
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	22
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	22
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	22
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	23
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28
6	Literatur	30
Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)		33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Turoctocog alfa: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	4
Tabelle 3: Turoctocog alfa: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	6
Tabelle 4: Patientenzahlen der Hämophilie A nach Alter und Schweregrad	15
Tabelle 5: Verbrauch pro Injektion und Patient mit schwerer Hämophilie A (Prophylaxe)....	16
Tabelle 6: Jahresverbrauch pro Patient mit schwerer Hämophilie A (Prophylaxe).....	17
Tabelle 7: Jahrestherapiekosten pro Patient mit schwerer Hämophilie A und prophylaktischer Therapie	18
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten pro Patient mit schwerer Hämophilie A und prophylaktischer Therapie	19
Tabelle 9: Turoctocog alfa: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	22
Tabelle 10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	23
Tabelle 11: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	25

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-PreisV	Arzneimittel-Preisverordnung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
DHR	Deutsches Hämophilierregister
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
I.E.	Internationale Einheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Turoctocog alfa gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.01.2014 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Turoctocog alfa gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.01.2014 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A, bei denen ein angeborener Faktor-VIII-Mangel vorliegt.

Der G-BA hat für das Anwendungsgebiet die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt festgelegt:

- rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate.

Der pU wählt den rekombinanten Blutgerinnungsfaktor Octocog alfa als eine der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Alternativen aus, beschränkt seine Wahl jedoch auf Octocog alfa der dritten Generation (Advate). Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Gemäß Festlegung des G-BA wären alle Präparate mit dem Wirkstoff Octocog alfa zu berücksichtigen. Für die Bewertung wird daher die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA herangezogen.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte.

Ergebnisse

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde keine relevante Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Daher stützt der pU seine Aussagen zum Zusatznutzen auf weiteren Überlegungen, für die er verschiedene Publikationen und Statistiken aufführt. Er beschreibt eine „Verbesserung der Versorgungssicherheit“ sowie eine „verbesserte Integration von Hämophilie-Patienten in ein normales soziales Leben“, welche sich aus seiner Sicht durch die Markteinführung von Turoctocog alfa ergeben. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt.

Allein aus der Zulassung und Markteinführung eines neuen Präparats und der aus Sicht des pU damit verbundenen „Verbesserung der Versorgungssicherheit“ ist kein Zusatznutzen abzuleiten.

Des Weiteren postuliert der pU einen Vorteil von Turoctocog alfa gegenüber Octocog alfa der dritten Generation aus dem Sachverhalt, dass Turoctocog alfa vorübergehend bei Temperaturen von bis zu 30 °C gelagert werden könne, gegenüber nur 25 °C bei Octocog alfa. Dieser Vorteil wirke sich insbesondere während der Sommermonate und bei Reisen in wärmere Länder aus und ermögliche daher eine „verbesserte Integration von Hämophilie-Patienten in ein normales soziales Leben“. Dass die Integration von Hämophilie-Patienten in ein normales soziales Leben ein wesentliches Behandlungsziel darstellt, wird nicht bestritten. Um aber einen solchen vom pU postulierten Vorteil gegenüber der Vergleichstherapie sicher einordnen zu können, bedarf es zunächst vergleichender, ausreichend interpretierbarer Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, da ein Zusatznutzen in den Aspekten Morbidität (wie Blutungen) oder gesundheitsbezogener Lebensqualität aufgrund der um 5 °C unterschiedlichen Lagerungsfähigkeit nicht auf der Hand liegt. Der pU legt jedoch gar keine vergleichenden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

Die vom pU dargelegten Überlegungen sind insgesamt nicht geeignet, um patientenrelevante Effekte zum Nutzen und Schaden von Turoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abschätzen zu können.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Turoctocog alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 2: Turoctocog alfa: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)	Rekombinante^b oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Auswahl auf Basis der Angaben des pU im Dossier: Octocog alfa		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A, bei denen ein angeborener Faktor-VIII-Mangel vorliegt [3].

Der G-BA hat für das Anwendungsgebiet die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt festgelegt:

- rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate.

Der pU wählt den rekombinanten Blutgerinnungsfaktor Octocog alfa als eine der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Alternativen aus, beschränkt seine Wahl jedoch auf Octocog alfa der dritten Generation (Advate [4]). Gemäß Festlegung des G-BA wären jedoch alle Präparate mit dem Wirkstoff Octocog alfa zu berücksichtigen. Insgesamt hat die Einschränkung des pU jedoch keine Konsequenz auf das vorliegende Bewertungsergebnis.

Für die Bewertung wird die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA herangezogen. Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Turoctocog alfa (bis zum 12.11.2013 abgeschlossene Studien)
- Suche in Studienregistern zu Turoctocog alfa (letzte Suche am 18.10.2013)

Aus den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung wurde keine relevante Studie identifiziert. Dies entspricht dem Rechercheergebnis des pU, der ebenfalls keine Studien identifiziert, die einen direkten oder indirekten Vergleich von Turoctocog alfa mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ermöglichen würden.

Weitere Unterlagen

Der pU basiert seine Bewertung ausschließlich auf weiteren Überlegungen. Der pU argumentiert, dass sich aus seiner Sicht durch den Markteintritt von Turoctocog alfa eine „Verbesserung der Versorgungssicherheit“ sowie eine „verbesserte Integration von Hämophilie-Patienten in ein normales soziales Leben“ ergeben. Letztere leitet er aufgrund

einer von anderen Faktorpräparaten abweichenden Lagerfähigkeit ab (vorübergehende Lagerungsmöglichkeit bei bis zu 30 °C). Die dargelegten Überlegungen sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.7.2.7).

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Es liegen keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Damit ist der Zusatznutzen von Turoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Dies weicht vom Ergebnis des pU ab, der einen Zusatznutzen für Turoctocog alfa ableitet.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Tabelle 3 stellt das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Turoctocog alfa: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)	Rekombinante^b oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Auswahl auf Basis der Angaben des pU im Dossier: Octocog alfa		

Diese Bewertung weicht von der des pU ab, der für Turoctocog alfa einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Auflistung entfällt, da der pU im Dossier keine Studien vorgelegt hat, aus denen sich ein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten lässt.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der G-BA hat für das Anwendungsgebiet der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A, bei denen ein angeborener Faktor-VIII-Mangel vorliegt, folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate.

Der pU wählt den rekombinanten Blutgerinnungsfaktor Octocog alfa als eine der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Alternativen auf Wirkstoffebene aus. Er beschränkt seine Wahl jedoch auf Octocog alfa der dritten Generation (Advate [4]). Neben Advate gibt es 3 weitere Präparate (Recombinant Antihämophilie Faktor [5], Kogenate [6] und Helixate NexGen [7]), die ebenfalls Octocog alfa (der ersten oder zweiten Generation) enthalten und gemäß der Festlegung des G-BA ebenfalls zu berücksichtigen wären. Der Begründung des pU, dass eine Vergleichbarkeit abweichend von der Festlegung des G-BA lediglich innerhalb der rekombinant hergestellten Faktor-VIII-Präparate der dritten Generation gegeben sei, wird nicht gefolgt. Für die Bewertung ergeben sich jedoch keine Konsequenzen, da vom pU keine relevanten Daten identifiziert und vorgelegt wurden, die zur Bewertung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet sind. Zudem schließt der pU auch keine potenziell relevanten Studien aus, da er abweichend von seiner Festlegung zur Vergleichstherapie in seiner Recherche nach Studien gegenüber allen vom G-BA benannten möglichen Vergleichstherapien sucht.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Der pU formuliert als Fragestellung, welcher Zusatznutzen sich für Turoctocog alfa bei der Behandlung der Hämophilie A in Bezug auf die Erfüllung des patientenrelevanten therapeutischen Bedarfs von Hämophilie-A-Patienten nachweisen lasse. Er benennt die Verbesserung der Versorgungssicherheit durch den Markteintritt von Turoctocog alfa sowie die Integration der Hämophilie-A-Patienten in ein normales soziales Leben als relevante Punkte.

Damit definiert der pU keine hinreichende Fragestellung, auf deren Grundlage sich der Zusatznutzen von Turoctocog alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im betrachteten Anwendungsgebiet herleiten ließe. Insbesondere wählt er in seiner Fragestellung keine Vergleichstherapie aus, gegenüber der er die Ableitung eines Zusatznutzens von Turoctocog alfa beabsichtigt. Der pU argumentiert, dass entsprechend der Anforderungen der European Medicines Agency (EMA) der Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit von Gerinnungsfaktor-Präparaten nicht durch vergleichende Studien mit parallelen Kontrollgruppen erbracht werden müsse [8]. Für Turoctocog alfa lägen daher ausschließlich einarmige, nicht vergleichende Zulassungsstudien vor, so dass weder ein direkter noch ein adjustierter indirekter Vergleich möglich sei. Der pU antizipiert somit bereits in der Formulierung seiner Fragestellung, dass keine hinreichende Evidenz aus vergleichenden Studien vorliegt, um einen Zusatznutzen von Turoctocog alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im betrachteten Anwendungsgebiet ableiten zu können. Stattdessen beabsichtigt er, für die Ableitung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa Nachweise niedrigerer Evidenzstufe V heranzuziehen, welche die nach seiner Auffassung bestverfügbare Evidenz im Sinne der AM-NutzenV darstellen [1] (siehe Abschnitt 2.7.2.7).

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Die Bewertung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa erfolgt für Patienten mit Hämophilie A gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für patientenrelevante Endpunkte.

Ein- und Ausschlusskriterien

Der pU gibt an, abweichend von seiner Fragestellung, Ein- und Ausschlusskriterien zu definieren, die eine Identifikation von Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ermöglichen.

Die von ihm festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien sind grundsätzlich dazu geeignet, für die Bewertung relevante Studien zu identifizieren. Dabei berücksichtigt er als Vergleichsintervention alle vom G-BA vorgeschlagenen Alternativen.

Der pU definiert in den Einschlusskriterien keine Mindeststudiendauer. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Guidelines der EMA zur Planung und Durchführung von Zulassungsstudien für rekombinante bzw. aus Humanplasma gewonnene Gerinnungsfaktor-Präparate fordern für die langfristige Prophylaxe eine Mindestbehandlungsdauer von 6 Monaten mit der Prüfsubstanz [8]. Da Turoctocog alfa für die Prophylaxe von Blutungen und damit eine langfristige Anwendung zugelassen ist, ist eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten erforderlich, um eine blutgerinnungssteigernde Wirkung und einen möglichen Effekt auf patientenrelevante Endpunkte (z. B. Zahl der Blutungsepisoden) sicher beurteilen zu können.

Da vom pU keine relevanten Daten identifiziert und vorgelegt wurden, die zur Bewertung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet sind, werden die übrigen Kriterien des pU nicht weiter kommentiert.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Eine Kommentierung der Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse entfällt, da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine verwertbaren Studien vorlegt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-C sowie Anhang 4-H) des Dossiers.

Studienliste des pU

Der pU identifiziert keine kontrollierten Studien zu Turoctocog alfa. Der pU benennt in seiner Studienliste in Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3.1.1 zu weiteren Untersuchungen, 8 Studien, von denen er keine als relevant erachtet. Es ergab sich kein Hinweis darauf, dass diese Studienliste unvollständig ist.

Bibliografische Literaturrecherche

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Turoctocog alfa war keine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da keine Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden.

Der pU hat zu Recht auf die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche verzichtet.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die laut Dossiervorlagen geforderte Suche in Studienregistern durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit der Sucherergebnisse sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da keine relevante Studie vom pU identifiziert wurde.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Der pU identifiziert weder direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien mit Turoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie noch Studien, die sich für einen indirekten Vergleich eignen.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Der pU identifiziert keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU identifiziert in Abschnitt 4.3.2.3 in Modul 4 des Dossiers 8 Zulassungsstudien, die er als nicht relevant für die Bewertung des Zusatznutzens einschätzt. Es handelt sich um 7 unkontrollierte Studien sowie eine zweiarmige Studie, die jedoch lediglich eine Einmalgabe von Turoctocog alfa bzw. Octocog alfa umfasst. Der pU stellt darüber hinaus die 3 aus seiner Sicht wesentlichen Zulassungsstudien in Modul 4 im Anhang 4-H ergänzend dar, ohne hieraus eine Bewertung abzuleiten.

Darüber hinaus stellt der pU in Modul 4, Abschnitt 4.3.2.4 des Dossiers weitere Überlegungen an, aus denen er einen Zusatznutzen herleitet. Er beschreibt eine „Verbesserung der Versorgungssicherheit“ sowie eine „verbesserte Integration von Hämophilie-Patienten in ein normales soziales Leben“, welche sich aus seiner Sicht durch die Markteinführung von Turoctocog alfa ergeben und führt zur Unterstützung verschiedene Publikationen und

Statistiken an, ohne dass eine systematische Recherche für diese Unterlagen beschrieben ist. Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt.

Allein aus der Zulassung und Markteinführung eines neuen Präparats und der aus Sicht des pU damit verbundenen „Verbesserung der Versorgungssicherheit“ ist kein Zusatznutzen gegenüber bestehenden Therapiemöglichkeiten im betrachteten Anwendungsgebiet abzuleiten. Neben Turoctocog alfa befinden sich bereits eine Reihe aus Humanplasma wie auch rekombinant gewonnener Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate von unterschiedlichen Herstellern auf dem deutschen Markt [4-7,9-18].

Des Weiteren postuliert der pU einen Vorteil von Turoctocog alfa gegenüber Octocog alfa der dritten Generation aus dem Sachverhalt, dass Turoctocog alfa vorübergehend bei Temperaturen von bis zu 30 °C gelagert werden könne, gegenüber nur 25 °C bei Octocog alfa. Dieser Vorteil wirke sich insbesondere während der Sommermonate und bei Reisen in wärmere Länder aus und ermögliche daher eine „verbesserte Integration von Hämophilie-Patienten in ein normales soziales Leben“. Dass die Integration von Hämophilie-Patienten in ein normales soziales Leben ein wesentliches Behandlungsziel darstellt, wird nicht bestritten. Um aber einen solchen vom pU postulierten Vorteil gegenüber der Vergleichstherapie sicher einordnen zu können, bedarf es zunächst vergleichender, ausreichend interpretierbarer Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, da ein Zusatznutzen in den Aspekten Morbidität (wie Blutungen) oder gesundheitsbezogener Lebensqualität aufgrund der um 5 °C unterschiedlichen Lagerungsfähigkeit nicht auf der Hand liegt. Der pU legt jedoch gar keine vergleichenden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

Die vom pU dargelegten Überlegungen sind nicht geeignet, um patientenrelevante Effekte zum Nutzen und Schaden von Turoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abschätzen zu können.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Die vom pU in Modul 4, Abschnitt 4.3.2.4 zum Nachweis des Zusatznutzens von Turoctocog alfa herangezogenen Unterlagen sind zur Ableitung eines Zusatznutzens von Turoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.7.2.7). Eine weitere Kommentierung der Aussagekraft der Nachweise wird daher nicht vorgenommen.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU legt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa vor. Die Aussagen, die im Dossier zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden, beziehen sich ausschließlich auf die vom pU vorgelegten Ergebnisse zu weiteren Unterlagen, die keine adäquate Datenbasis für eine vergleichende Bewertung darstellen (siehe Abschnitt 2.7.2.7). Auf dieser Basis beansprucht der pU für Turoctocog alfa einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Die Einschätzung des pU wird nicht geteilt.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Die Angaben des pU zur Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers.

Der pU gibt an, dass aufgrund der geringen Patientenzahl bei Hämophilie A prospektive randomisierte klinische Studien nicht möglich seien und zudem von der Zulassungsbehörde auch nicht gefordert würden. Für diese Fälle sähe die AM-NutzenV Nachweise der best verfügbaren Evidenz vor. Der Begründung wird nicht gefolgt. Grundsätzlich ist auch bei kleinen Patientenzahlen die Durchführung randomisierter klinischer Studien möglich [19]. Darüber hinaus legt der pU gar keine vergleichenden Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, auch keine Daten niedriger Evidenzstufe. Auf eine weitere Kommentierung der Begründung des pU, warum es aus seiner Sicht unmöglich oder unangemessen ist, randomisierte klinische Studien zu fordern, wird daher verzichtet.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Turoctocog alfa bilden laut Fachinformation [3] Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII) aller Altersgruppen. Es sind nahezu ausschließlich männliche Patienten betroffen. In Abhängigkeit von der Faktor-VIII-Restaktivität wird die Hämophilie A in 3 Schweregrade eingeteilt [20]: schwere Hämophilie A (Faktor-VIII-Restaktivität < 1 %), mittelschwere Hämophilie A (Faktor-VIII-Restaktivität 1 bis ≤ 5 %) und leichte Hämophilie (Faktor-VIII-Restaktivität 5 bis 15 %).

Der pU beschreibt die Erkrankung ausführlich und nachvollziehbar.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU sieht folgende Vorteile von Turoctocog alfa gegenüber bisher in Deutschland eingeführten rekombinant hergestellten Faktor-VIII-Präparaten: Turoctocog alfa kann auch bei höheren Temperaturen (bis 30 °C) aufbewahrt werden und verfügt über eine längere Stabilität nach Rekonstitution in Abhängigkeit der Aufbewahrungstemperatur. Der Vorteil rekombinant hergestellter Präparate allgemein besteht laut pU in der Verfügbarkeit unabhängig vom Blutspenderaufkommen.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

Die Angaben zur Inzidenz der Hämophilie A schwanken stark. Der pU geht insgesamt von einem männlichen Neugeborenen mit Hämophilie A auf 5000 bis 10 000 Geburten in Deutschland pro Jahr aus [21]. Diese Annahme ist plausibel.

Angaben zur Prävalenz gewinnt der pU aus dem Deutschen Hämophileregister (DHR, [22]). Diesem lassen sich auch Angaben zum Schweregrad sowie zum Alter der Patienten (Erwachsene, Kinder und Jugendliche) entnehmen. Der pU wählt als Datenbasis die im DHR gemeldeten Hämophilie-A-Patienten des Jahres 2010, da in diesem Jahr 92 % der dem DHR bekannten Hämophilie-Zentren Angaben zur Anzahl von Hämophilie-Patienten an das DHR gemeldet haben und dies im Vergleich zu den nachfolgenden Jahren die meisten Meldungen waren [23]. Der pU rechnet die ermittelten Patientenzahlen auf 100 % hoch unter der Annahme, dass sich die Zentren, welche beim DHR keine Meldung eingereicht haben, nicht von den Zentren mit Meldungen unterscheiden. Aus der so ermittelten Patientenzahl berechnet der pU den Anteil der GKV-Patienten (90 %) und gleicht diese Zielpopulation noch zusätzlich mit aktuellen Zahlen aus dem morbiditätsadjustierten Risikostrukturausgleich ab [24]. Zusätzlich errechnet der pU die Prävalenzrate mit 9,21/100 000 männliche Einwohner.

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU gibt die Größe der GKV-Zielpopulation mit 3326 bis 3584 Patienten an.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU berechnet leicht steigende Patientenzahlen, da dem zu erwartenden Bevölkerungsrückgang eine aktuell verringerte Sterberate von Hämophilie-Patienten entgegensteht [25].

Bewertung des Instituts

Die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation und der Prävalenzrate sind in der Gesamtschau verständlich und nachvollziehbar.

Die Behandlung der Patienten mit Turoctocog alfa [3] und der vom pU gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Octocog alfa (Advate [4]) unterscheidet sich laut Fachinformation primär in Abhängigkeit vom Schweregrad der Hämophilie A. Bei leichter und mittelschwerer Hämophilie erfolgt die Behandlung nach Bedarf und ist patientenindividuell verschieden. Langzeitprophylaxe von Blutungen erfolgt vorwiegend bei Patienten mit schwerer Hämophilie A, wobei sich die Dosierung in Abhängigkeit vom Alter der Patienten unterscheidet: Die Fachinformation von Turoctocog alfa unterscheidet die prophylaktische Behandlung von Patienten unter 12 Jahren sowie 12 Jahre und älter, die Fachinformation von Octocog alfa (Advate) unterscheidet die Altersgruppen jünger als 6 Jahre sowie 6 Jahre und älter. Dies macht eine Aufteilung der Patienten in Subgruppen erforderlich. Für den unteren Wert der Spanne der Gesamtpopulation wurde die vom pU aus den DHR-Daten des Jahres 2010 [22] berechnete Prävalenzrate (9,21 Patienten/100 000 männliche Einwohner) auf die männliche Bevölkerung des gleichen Jahres angewendet und ein Anteil der GKV-Patienten von 86 % angenommen (3192 Patienten). Der obere Wert der Spanne des pU, berechnet aus Daten des morbiditätsadjustierten Risikostrukturausgleichs [24], wurde übernommen.

Die Verteilung der Patienten nach Schweregraden wurde auf Basis der Daten des DHR errechnet; die Datenbasis für den Altersaufbruch bildete der Bevölkerungsstand 2010 in Deutschland [26]. Patienten mit Hemmkörpern (rund 3 % der Patienten) wurden mangels anderer Informationen gleichmäßig auf die Schweregradgruppen verteilt.

Tabelle 4: Patientenzahlen der Hämophilie A nach Alter und Schweregrad

	Schweregrad	
	leicht und mittelschwer	schwer
Erwachsene	982–1103	1665–1870
12 bis unter 18 Jahre	64–71	133–149
6 bis unter 12 Jahre	59–66	122–137
< 6 Jahre	54–61	113–127
Datenbasis: Daten des Jahres 2010 des Deutschen Hämophilieregisters [22]. Patienten mit Hemmkörpern wurden gleichmäßig auf die Schweregradgruppen verteilt. Anteil der GKV-Patienten: 86 %. Datenbasis für den Altersaufbruch: Bevölkerungsstand 2010 [26].		

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens von Turoctocog alfa sind Abschnitt 2.5 zu entnehmen. Aufgrund der Bewertung in Abschnitt 2.5 entfallen hier weitere Angaben.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat im Beratungsgespräch konkretisiert, dass nach derzeitiger Evidenzlage rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor-VIII-Präparate als gleichwertig anzusehen sind und somit auch gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage kommen. Der pU wählt in Übereinstimmung hierzu den rekombinant hergestellten Wirkstoff Octocog alfa, beschränkt seine Wahl jedoch auf Octocog alfa der dritten Generation (Advate [4], siehe Kapitel 2.7.1).

Faktor-VIII-Präparate können über die öffentliche Apotheke hinaus von Krankenhäusern und Hämophiliezentren direkt vertrieben werden. Der G-BA führt weiter aus, dass das Preisprofil von Faktor-VIII-Präparaten soweit wie möglich aus öffentlichen Datenquellen generiert werden sollte.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Turoctocog alfa und Octocog alfa (Advate) sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen der jeweiligen Fachinformation.

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch an Faktor-VIII-Präparaten bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Hämophilie A richtet sich nach dem jeweiligen Bedarf und ist patientenindividuell verschieden. Deshalb ermittelt der pU nur den theoretischen Jahresverbrauch an Turoctocog

alfa und Octocog alfa (Advate) bei Patienten mit schwerer Hämophilie A und prophylaktischer Therapie gemäß der jeweiligen Fachinformation [3,4]. Die Dosierung richtet sich nach dem Körpergewicht der Patienten. Angaben hierzu gewinnt der pU aus dem Mikrozensus 2009 des Statistischen Bundesamtes [27].

Der ermittelte Jahresverbrauch pro Patient (angegeben als Internationale Einheit [I.E.]) Turoctocog alfa und Octocog alfa (Advate) wurde vom pU für die entsprechenden Altersgruppen (< 6 Jahre, 6 bis unter 12 Jahre, 12 bis unter 18 Jahre und Erwachsene) mit prophylaktischer Therapie korrekt berechnet.

Zur Kostenberechnung zieht der pU nicht den von ihm ermittelten Verbrauch in den Altersgruppen heran, sondern geht von einem durchschnittlichen Jahresverbrauch über alle Altersgruppen und Schweregrade hinweg aus (150 876 I.E./Patient). Diese Angabe entnimmt der pU den Daten des DHR von 2010 [22].

Das Institut folgt dem pU, dass bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Hämophilie A und patientenindividueller Bedarfstherapie kein Verbrauch bestimmt werden kann. Die Verbrauchsbestimmung bei Patienten mit schwerer Hämophilie richtet sich in der Bewertung des Instituts aber nicht nach empirischen Werten, sondern nach den Angaben in den Fachinformationen. Bei Patienten mit schwerer Hämophilie A und Prophylaxe hat das Institut deshalb als Basis für die Kostenbestimmung den Verbrauch an Turoctocog alfa und Octocog alfa (Advate) gemäß der jeweiligen Fachinformation [4,10] pro Injektion für die relevanten Altersgruppen (< 6 Jahre, 6 bis unter 12 Jahre, 12 bis unter 18 Jahre und Erwachsene) neu berechnet. Bei Turoctocog alfa sieht die Fachinformation 2 verschiedene Therapieschemata vor (20 bis 40 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht alle 2 Tage *oder* 20 bis 50 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht 3-mal pro Woche). Bei der Verbrauchsbestimmung wurde das Dosierungsschema mit der größeren Verbrauchsspanne (20 bis 50 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht 3-mal pro Woche) verwendet. Der Verbrauch bei Anwendung des anderen Dosierungsschemas liegt innerhalb der errechneten Verbrauchsspanne. Das zugrundeliegende Durchschnittsgewicht (kg) in der jeweiligen Altersgruppe wurde dem Mikrozensus 2009 [27] entnommen.

Tabelle 5: Verbrauch pro Injektion und Patient mit schwerer Hämophilie A (Prophylaxe)

	Turoctocog alfa	Octocog alfa (Advate)
Erwachsene	1668–4170 I.E.	1668–3336 I.E.
12 bis unter 18 Jahre	1232–3080 I.E.	1232–2464 I.E.
6 bis unter 12 Jahre	815–1956 I.E.	652–1304 I.E.
< 6 Jahre	377,5–906 I.E.	302–755 I.E.
I.E.: Internationale Einheit		

Tabelle 6: Jahresverbrauch pro Patient mit schwerer Hämophilie A (Prophylaxe)

	Turoctocog alfa	Octocog alfa (Advate)
Erwachsene	312 000–702 000 I.E.	243 333–638 750 I.E.
12 bis unter 18 Jahre	234 000–507 000 I.E.	182 500–456 250 I.E.
6 bis unter 12 Jahre	156 000–312 000 I.E.	121 667–273 750 I.E.
< 6 Jahre	78 000–156 000 I.E.	60 833–182 500 I.E.
I.E.: Internationale Einheit. Die Berechnung basiert auf dem Verbrauch pro Injektion pro Patient laut der jeweiligen Fachinformation unter Berücksichtigung von Verwurf.		

3.2.3 Kosten

Turoctocog alfa ist mit Stand vom 15.01.2014 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar, Octocog alfa (Advate) wurde vom pU mit dem Stichtag 01.12.2013 in der Lauer-Taxe abgefragt.

Da Faktor-VIII-Präparate überwiegend nicht über die öffentlichen Apotheken, sondern direkt von Krankenhäusern und Hämophiliezentren vertrieben werden, listet die Lauer-Taxe nicht alle für die Kostenbestimmung relevanten Informationen. Der pU hat andere Datenquellen geprüft (GKV-Arzneimittelschnellinformationssystem, Rote Liste) und ist zu dem Schluss gekommen, dass die verfügbaren Informationen nicht für eine standardisierte Kostenerhebung geeignet sind. Deshalb wurden die Kosten näherungsweise unter Anwendung der Arzneimittelpreisverordnung (AM-PreisV [28]) bestimmt, obwohl Faktor-VIII-Präparate nach §1 AM-PreisV nicht deren Geltungsbereich unterliegen. Von den ermittelten Kosten wurde der Apothekenrabatt (1,80 €) abgezogen.

Das Institut folgt dem pU in dem Ansatz, mangels verfügbarer öffentlicher Kostendatenquellen die Kosten näherungsweise unter Anwendung der AM-PreisV zu bestimmen. Die unter Anwendung der AM-PreisV errechneten Kosten für Turoctocog alfa und Octocog alfa (Advate) sind nachvollziehbar. Es ist aber anzumerken, dass die tatsächlichen Preise aufgrund von individuellen Verträgen zwischen Krankenhäusern bzw. Hämophiliezentren und pharmazeutischen Unternehmen abweichen können.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Der pU stellt die Kosten für die Bestimmung des Faktor VIII (EBM-Ziffer 32227) sowie für die Hemmkörperbestimmung (EBM-Ziffer 32216) dar. Da die Häufigkeit dieser Bestimmungen aber patientenindividuell verschieden ist, wurden keine Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen in die Berechnung der Jahrestherapiekosten einbezogen.

Das Institut folgt dem pU. Den Fachinformationen lassen sich keine Angaben zur Häufigkeit der Bestimmungen entnehmen. Daneben sind aufgrund der Fachinformationen keine Unterschiede in der Inanspruchnahme zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen zwischen Turoctocog alfa und Octocog alfa (Advate) zu erwarten.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU berechnet eine Spanne der Jahrestherapiekosten auf Grundlage des durchschnittlichen Jahresverbrauchs an Faktor-VIII-Präparaten über alle Altersgruppen und Schweregrade hinweg (150 876 I.E./Patient) sowie den Packungen mit den jeweils geringsten und höchsten Kosten pro I.E. Es ergeben sich pro Patient für Turoctocog alfa 202 174 bis 211 226 € und für Octocog alfa (Advate) 205 191 bis 217 261 €.

Die vom pU errechneten Jahrestherapiekosten basieren auf empirischen Verbrauchsdaten und sind nachvollziehbar. Sie differenzieren aber nicht zwischen den relevanten Altersgruppen (< 6 Jahre, 6 bis unter 12 Jahre, 12 bis unter 18 Jahre und Erwachsene). Das Institut berechnet die Jahrestherapiekosten auf Basis des in der jeweiligen Fachinformation aufgeführten Verbrauchs. Bei der Neuberechnung wurden die relevanten Altersgruppen unterschieden. Da Faktor-VIII-Präparate nach Rekonstitution nur maximal 24 Stunden aufbewahrt werden können, muss Verwurf berücksichtigt werden. Für Patienten mit leichter und mittelschwerer Hämophilie A (patientenindividuelle Bedarfstherapie) können keine Jahrestherapiekosten bestimmt werden. Es ergeben sich folgende Jahrestherapiekosten für Patienten mit schwerer Hämophilie A und prophylaktischer Therapie:

Tabelle 7: Jahrestherapiekosten pro Patient mit schwerer Hämophilie A und prophylaktischer Therapie

	Turoctocog alfa (€)	Octocog alfa (Advate) (€)
Erwachsene	421 635–946 523	333 835–871 854
12 bis unter 18 Jahre	318 382–682 790	253 306–630 269
6 bis unter 12 Jahre	214 406–421 635	171 704–387 072
< 6 Jahre	107 901–214 406	110 710–293 544
Berechnung auf Basis des Verbrauchs gemäß der jeweiligen Fachinformation [3,4]. Kostenbestimmung unter Anwendung der AM-PreisV. Verwurf wurde berücksichtigt.		

Der pU hat zusätzlich das Preisprofil aller rekombinanten und aus Plasma gewonnener Faktor-VIII-Präparate, die auf dem deutschen Markt verfügbar sind, dargestellt. Hierzu wurden ebenfalls die Kosten unter Anwendung der AM-PreisV bestimmt und der Apothekenrabatt abgezogen. Die dargestellten Kosten pro Packung bzw. pro I.E. sind korrekt, Jahrestherapiekosten wurden allerdings nicht berechnet.

Das Institut hat deshalb die Jahrestherapiekosten bei Verwendung eines besonders wirtschaftlichen Vertreters aus der Wirkstoffgruppe der Faktor-VIII-Präparate (Octanate, aus Plasma hergestellt [17]) analog zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Turoctocog alfa und Octocog alfa (Advate) berechnet:

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten pro Patient mit schwerer Hämophilie A und prophylaktischer Therapie

	Octanate (aus humanem Plasma hergestellt) (€)
Erwachsene	257 585–676 997
12 bis unter 18 Jahre	193 747–483 809
6 bis unter 12 Jahre	128 792–290 620
< 6 Jahre	64 954–146 986
Berechnung auf Basis des Verbrauchs gemäß der Fachinformation [17]. Kostenbestimmung unter Anwendung der AM-PreisV. Verwurf wurde berücksichtigt.	

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass jährlich ca. 53 bis 90 Patienten neu auf Turoctocog alfa eingestellt werden. Diese Schätzung ist aufgrund der Regelungen zum Einkauf der behandelnden Krankenhäuser und Hämophiliezentren (Vergabeverfahren) mit großer Unsicherheit behaftet.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Schätzung der Größe der GKV-Zielpopulation ist insgesamt nachvollziehbar und plausibel. Es fehlt aber die differenzierte Betrachtung von Patienten mit unterschiedlichen Hämophilie-Schweregraden und Altersgruppen, die sich aus den Fachinformationen [3,4] ergeben.

Faktor-VIII-Präparate werden überwiegend nicht von öffentlichen Apotheken, sondern von Krankenhäusern und Hämophiliezentren direkt vertrieben. Das Institut folgt dem pU in dem Ansatz, mangels verfügbarer öffentlicher Kostendatenquellen die Kosten näherungsweise unter Anwendung der AM-PreisV zu bestimmen. Die tatsächlichen Preise können aber aufgrund der individuellen Verträge zwischen Krankenhäusern bzw. Hämophiliezentren und den pharmazeutischen Unternehmen abweichen.

Die Berechnung des pU zu den Jahrestherapiekosten der Patienten mit Hämophilie A basiert auf empirischen Verbrauchsdaten und ist nachvollziehbar. Die Berechnungen des Instituts stützen sich auf die Angaben in den Fachinformationen. Hieraus ergibt sich, dass die Behandlung von Patienten mit leichter und mittelschwerer Hämophilie A patientenindividuell verschieden ist. Deshalb können nach diesem Vorgehen nur der Verbrauch und die daraus resultierenden Jahrestherapiekosten für Patienten mit schwerer Hämophilie A und prophylaktischer Therapie bestimmt werden. Es ergeben sich unter Verwendung der Angaben in den Fachinformationen deutlich höhere Jahrestherapiekosten. Die tatsächlich entstehenden Kosten können dabei geringer ausfallen. Aufgrund der patientenindividuellen Variabilität in der Dosierung können diese Angaben lediglich eine Orientierung darstellen, die Versorgungsrealität eines einzelnen Patienten wird nicht abgebildet.

Der pU hat den rekombinanten Blutgerinnungsfaktor Octocog alfa gemäß der Vorgaben des G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, seine Wahl dann aber auf Octocog alfa der dritten Generation (Advate [4]) eingeschränkt. Arzneimittelpreise für andere rekombinante und aus Plasma gewonnene Präparate wurden zwar berechnet, aber keine verbrauchsbasierten Jahrestherapiekosten angegeben. Berechnungen des Instituts ergaben, dass günstigere rekombinante oder aus Plasma gewonnene Faktor-VIII-Präparate auf dem Markt verfügbar sind.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Der pU führt die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel vollständig auf und beschreibt nachvollziehbar den Wirkmechanismus von Turoctocog alfa.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die zugelassenen Anwendungsgebiete (Abschnitt 4.1 der Fachinformation [3]) werden im Wortlaut korrekt angegeben. Der Zulassungsstatus in anderen Ländern als Deutschland wird ebenfalls dargestellt.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die seitens des pU gemachten Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung, die sich aus der Fachinformation ergeben, sind umfassend [3].

Für Turoctocog alfa liegt kein Anhang IV zum EPAR vor. Entsprechende Angaben des pU in Modul 3, Kapitel 3.4.2 des Dossiers werden daher nicht weiter kommentiert.

Die geforderten Angaben aus dem Risk-Management-Plan zitiert der pU vollständig aus Kapitel 2.8 zum EPAR [29].

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Turoctocog alfa ist indiziert zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). Turoctocog alfa kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Es liegen keine relevanten Daten vor, die zur Bewertung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet sind. Tabelle 9 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 9: Turoctocog alfa: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)	Rekombinante^b oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Auswahl auf Basis der Angaben des pU im Dossier: Octocog alfa		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Turoctocog alfa	Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII) aller Altersgruppen	3326–3584 ^a (3192–3584 ^b)	Die Berechnung des pU ist plausibel. Bei Annahme von rund 86% GKV-Patienten in der Gesamtpopulation ergeben sich die Angaben des Instituts. Die Behandlung der Patienten mit Turoctocog alfa und der zVT Octocog alfa (Advate) unterscheidet sich laut jeweiliger Fachinformation [3,4] in Abhängigkeit vom Schweregrad und Alter. Hieraus ergeben sich Subgruppen: Die Aufteilung nach Schweregraden erfolgte auf Basis der Daten des DHR [22], die Datenbasis für die Altersaufteilung bildete der Bevölkerungsstand 2010 [26]. Patienten mit Hemmkörpern (rund 3% der Patienten) wurden mangels anderer Informationen gleichmäßig auf die Schweregradgruppen verteilt.
	davon:		
	Erwachsene	(2647–2973 ^b)	
	davon: Schweregrad leicht + mittelschwer	(982–1103 ^b)	
	Schweregrad schwer	(1665–1870 ^b)	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	(197–220 ^b)	
	davon: Schweregrad leicht + mittelschwer	(64–71 ^b)	
	Schweregrad schwer	(133–149 ^b)	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre	(181–203 ^b)	
	davon: Schweregrad leicht + mittelschwer	(59–66 ^b)	
	Schweregrad schwer	(122–137 ^b)	
	Alter < 6 Jahre	(167–188 ^b)	
	davon: Schweregrad leicht + mittelschwer	(54–61 ^b)	
Schweregrad schwer	(113–127 ^b)		
a: Angabe des pU b: Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3. DHR: Deutsches Hämophileregister; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Der pU hat den rekombinanten Blutgerinnungsfaktor Octocog alfa gemäß der Vorgaben des G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, beschränkt seine Wahl jedoch auf Octocog alfa der dritten Generation und damit konkret auf das Präparat Advate [4]. Für andere Faktor-VIII-Präparate einschließlich anderer Präparate mit dem Wirkstoff Octocog alfa wurden keine Jahrestherapiekosten angegeben. Deshalb wird hier bei den Jahrestherapiekosten neben dem zu bewertenden Arzneimittel Turoctocog alfa und dem vom pU gewählten Vergleich mit einem Präparat des Wirkstoffs Octocog alfa (Advate) zusätzlich ein besonders wirtschaftlicher Vertreter der Gruppe der Faktor-VIII-Präparate (Octanate, aus humanem Plasma hergestellt) dargestellt. Das Institut geht in seinen Berechnungen von der in der jeweiligen Fachinformation maximal kontinuierlich empfohlenen ganzjährigen Gabe des jeweiligen Wirkstoffs aus. Aufgrund der patientenindividuellen Variabilität in der Dosierung können diese Angaben lediglich eine Orientierung darstellen, die Versorgungsrealität eines einzelnen Patienten wird nicht abgebildet.

Tabelle 11: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar des Instituts
Turoctocog alfa	Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII) aller Altersgruppen	202 174–211 226 ^a	Die Angaben des pU wurden auf Grundlage des mittleren empirischen Verbrauchs der im DHR gemeldeten Hämophilie-A-Patienten errechnet. Das Institut hat die Kosten basierend auf den Angaben der Fachinformationen von Turoctocog alfa [3] und Octocog alfa (Advate [4]) neu berechnet. Verwurf wurde berücksichtigt. Die Kosten der Arzneimittel wurden analog zum Vorgehen des pU auf Basis der AM-PreisV bestimmt.
	Erwachsene		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	421 635–946 523 ^b	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	318 382–682 790 ^b	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	214 406–421 635 ^b	
	Alter < 6 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	107 901–214 406 ^b	

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar des Instituts
Octocog alfa	Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII) aller Altersgruppen	205 191–217 261 ^a	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Octocog alfa (Advate [4]) pro Patient sind in ihrer Größenordnung plausibel. Allerdings werden die 3 weiteren Präparate (Recombinate Antihämophilie Faktor [5], Kogenate [6] und Helixate NexGen [7]) nicht berechnet, die aber ebenfalls Octocog alfa (der ersten oder zweiten Generation) enthalten und gemäß der Festlegung des G-BA zu berücksichtigen wären. Für diese Präparate macht der pU also keine Angaben zu den Jahrestherapiekosten.
	Erwachsene		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	333 835–871 854 ^b	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	253 306–630 269 ^b	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	171 704–387 072 ^b	
	Alter < 6 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	110 710–293 544 ^b	

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar des Instituts
Faktor VIII (Octanate) ^c	Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII) aller Altersgruppen		Bei Octanate handelt es sich um ein Präparat, das aus humanem Plasma hergestellt wurde. Die Jahrestherapiekosten wurden analog zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Turoctocog alfa und Octocog alfa (Advate) bestimmt.
	Erwachsene		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	257 585–676 997 ^b	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	193 747–483 809 ^b	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	128 792–290 620 ^b	
	Alter < 6 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	64 954–146 986 ^b	
a: Angaben des pU b: Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3 c: Vom Institut nach dem Wirtschaftlichkeitskriterium ausgewählter Vertreter aus der Wirkstoffgruppe der Faktor-VIII-Präparate AM-PreisV: Arzneimittel-Preisverordnung; DHR: Deutsches Hämophileregister; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„Die Behandlung mit Turoctocog alfa (NovoEight®) sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung der Hämophilie erfahrenen Arztes begonnen werden.

Die Dosis und Dauer der Substitutionstherapie sind vom Schweregrad des FVIII-Mangels, Ort und Ausmaß der Blutung sowie vom klinischen Zustand des Patienten abhängig. Die erforderliche Dosierung und Häufigkeit der Anwendung orientieren sich an der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall.

Im Behandlungsverlauf wird zur Steuerung der Dosis und der Häufigkeit der Injektionen eine Kontrolle der FVIII-Spiegel empfohlen, bei großen chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der Therapie mittels Gerinnungsanalyse unerlässlich.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Turoctocog alfa (NovoEight®) bei zuvor unbehandelten Patienten ist noch nicht erwiesen. Es gibt keine Erfahrungen bei Patienten > 65 Jahren sowie bezüglich chirurgischer Eingriffe bei pädiatrischen Patienten. Da die Hämophilie A nur in seltenen Fällen bei Frauen auftritt, liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von FVIII während der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Mit Turoctocog alfa (NovoEight®) wurden keine Studien zu Wechselwirkungen und Kompatibilitäten durchgeführt.

Gegenanzeigen sind Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile sowie bekannte allergische Reaktionen gegen Hamsterprotein.

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörpern) gegen FVIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Das Risiko einer Hemmkörperentwicklung korreliert mit der Exposition gegenüber FVIII, wobei das Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. Alle Patienten, insbesondere nach einem Produktwechsel, sollen sorgfältig auf die Entwicklung von Hemmkörpern überwacht werden.

Wird die erwartete FVIII-Aktivität im Plasma nicht erreicht oder können Blutungen nicht mit einer angemessenen Dosis gestillt werden, sollte auf das Vorhandensein von FVIII-Hemmkörpern getestet werden. Bei Patienten mit hohen Inhibitorspiegeln kann die FVIII-Therapie unwirksam sein und andere Therapiemöglichkeiten sollten in Betracht gezogen werden. Die Behandlung dieser Patienten sollte von in der Behandlung von Hämophilie und FVIII-Hemmkörpern erfahrenen Ärzten durchgeführt werden.

Die Haltbarkeit von Turoctocog alfa (NovoEight®) beträgt ungeöffnet zwei Jahre. Es ist im Kühlschrank (2° C – 8° C) zu lagern und darf nicht eingefroren werden. Innerhalb der

Haltbarkeitsdauer kann das Produkt einmalig bis zu sechs Monate bei einer Raumtemperatur von $\leq 30^{\circ}\text{C}$ gelagert werden. Sobald das Produkt aus dem Kühlschrank entnommen wurde, darf es nicht wieder in den Kühlschrank zurückgestellt werden.

Nach Rekonstitution wurde die chemische und physikalische Stabilität bei der Anwendung für 24 Stunden bei Aufbewahrung bei $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ und für vier Stunden bei Aufbewahrung $\leq 30^{\circ}\text{C}$ gezeigt. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort nach Rekonstitution verwendet werden, eine Aufbewahrung für vier Stunden bei $\leq 30^{\circ}\text{C}$ oder für 24 Stunden bei $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ soll nicht überschritten werden.

Jede Verabreichung ist mit dem Namen und der Chargennummer des Produktes zu dokumentieren, um eine Verbindung zwischen dem Patienten und der Charge des Arzneimittels zu bewahren.

Weiterhin sind regelmäßig zu aktualisierende Unbedenklichkeitsberichte vorzulegen sowie die im Risikomanagementplan vorgesehenen Maßnahmen der Pharmakovigilanz einzuhalten.“

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 07.08.2013 [Zugriff: 05.02.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 26.11.2013 [Zugriff: 12.12.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-803/VerfO_2013-04-18_2013-11-26.pdf.
3. Novo Nordisk. NovoEight: Fachinformation [online]. 11.2013 [Zugriff: 14.03.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Baxter. ADVATE: Fachinformation [online]. 12.2013 [Zugriff: 14.03.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Baxter. Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000: Fachinformation [online]. 07.2012 [Zugriff: 14.03.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Bayer. KOGENATE Bayer 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 02.2014 [Zugriff: 14.03.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Bayer. Helixate NexGen 1000 I.E Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 02.2014 [Zugriff: 14.03.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products [online]. 21.07.2011 [Zugriff: 14.03.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109692.pdf.
9. Baxter. IMMUNATE STIM plus 250 I.E./500 I.E./1000 I.E. Immuno: Fachinformation [online]. 07.2012 [Zugriff: 14.03.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Nordic Pharma, Bio Products Laboratory. Optivate 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E: Fachinformation [online]. 06.2012 [Zugriff: 14.03.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. Biotest. Haemoctin SDH 250/500/1000: Fachinformation [online]. 04.2013 [Zugriff: 14.03.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. CSL Behring. Beriate 250/500/1000/2000: Fachinformation [online]. 11.2012 [Zugriff: 14.03.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. CSL Behring. Haemate P 250/500/1000: Fachinformation [online]. 04.2012 [Zugriff: 14.03.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. Grifols. Fanhdi 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./1500 I.E: Fachinformation [online]. 11.2011 [Zugriff: 14.03.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

15. Intersero. Faktor VIII SDH Intersero: Fachinformation [online]. 06.2013 [Zugriff: 14.03.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Octapharma. Wilate 450/900: Fachinformation [online]. 11.2010 [Zugriff: 14.03.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. Octapharma. OCTANATE 250/500/1000: Fachinformation [online]. 01.2013 [Zugriff: 14.03.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Pfizer. ReFacto AF 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 10.2012 [Zugriff: 14.03.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.1 [online]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
20. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten [online]. 2008 [Zugriff: 14.03.2014]. URL: http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Querschnittsleitlinie_4_Auflage_05.01.2011.pdf.
21. Hemophilia of Georgia. Protocols for the treatment of hemophilia and von Willebrand Disease [online]. 04.2008 [Zugriff: 14.03.2014]. (Treatment of Hemophilia; Band 14). URL: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1137.pdf>.
22. Paul-Ehrlich-Institut. Berichte nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG): Angaben zu Patienten mit angeborenen Hämostasestörungen der Jahre 2008 bis 2012 [online]. 01.07.2013 [Zugriff: 14.03.2014]. URL: http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/dhr-deutsches-haemophilieregister/deutsches-haemophilieregister-dhr-tabellen-abbildungen-tfg21-2008-2012.zip?__blob=publicationFile&v=4.
23. Hesse J, Haschberger B, Heiden M, Seitz R, Schramm W. Neue Daten aus dem Deutschen Hämophilieregister. Hamostaseologie 2013; 33(Suppl 1): S15-S21.
24. Bundesversicherungsamt. Erläuterungen zum Entwurf der Festlegung von Morbiditätsgruppen, Zuordnungsalgorithmus, Regressionsverfahren und Berechnungsverfahren für das Ausgleichsjahr 2014 [online]. 30.09.2013 [Zugriff: 14.03.2014]. URL: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/AJ_2014/Festlegung_Klassifikation_AJ2014.zip.
25. Schramm W, Rieger A. Morbidität und Mortalität der Hämophilie-Patienten in Deutschland: Update 2010/2011. Hamostaseologie 2012; 32(Suppl 1): S5-S11.

26. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsfortschreibung: 2010; Fachserie 1 Bevölkerung und Erwerbstätigkeit; Reihe 1.3 Bevölkerungsstand [online]. 13.02.2012 [Zugriff: 14.03.2014]. URL:

https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Bevoelkerungsfortschreibung2010130107004.pdf?__blob=publicationFile.

27. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg); Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht; 2009; beide Geschlechter [online]. [Zugriff: 22.10.2013]. URL: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=11644337&nummer=223&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=4745411.

28. Bundesministerium für Justiz. Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) [online]. 15.07.2013 [Zugriff: 14.03.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/BJNR021470980.html>

29. European Medicines Agency. NovoEight: European public assessment report [online]. 19.09.2013 [Zugriff: 14.03.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002719/WC500157555.pdf.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Pöttsch, Bernd	nein	nein / nein	ja / nein	nein / nein	nein	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Kalnins, Werner; Deutsche Hämophilie- gesellschaft zur Be- kämpfung von Blu- tungskrankheiten e. V.	nein	nein / nein	ja / nein	nein / nein	ja	ja
Becker, Thomas; Interessengemeinschaft Hämophiler e. V.	ja	nein / nein	ja / nein	nein / nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?