

IQWiG-Berichte – Nr. 277

Simoctocog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A14-41
Version: 1.0
Stand: 11.02.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Simoctocog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

30.10.2014

Interne Auftragsnummer:

A14-41

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:

- Lisa Schell
- Dorothea Gechter
- Andreas Gerber-Grote
- Charlotte Guddat
- Katrin Nink
- Corinna ten Thoren
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Simoctocog alfa, Hämophilie A, Nutzenbewertung

Keywords: Simoctocog alfa, Hemophilia A, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
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	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	6
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	8
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	8
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	9
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1).....	9
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	9
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	9
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	10
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	10
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	11
2.7.2.3.2 Studienpool	12
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	13
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	13
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	13
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	13
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	13
2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	13

2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	14
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	14
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	14
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	15
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	15
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	16
3	Kosten der Therapie	17
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	17
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	17
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	17
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	20
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	20
3.2.1	Behandlungsdauer	20
3.2.2	Verbrauch	21
3.2.3	Kosten.....	22
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	23
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	23
3.2.6	Versorgungsanteile	24
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	24
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	25
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	25
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	25
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	25
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	26
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	26
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	26
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	27

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	46
6 Literatur	48
Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	53

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Simoctocog alfa – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
Tabelle 3: Simoctocog alfa – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
Tabelle 4: Verbrauch von Faktor-VIII-Präparaten pro Injektion und Patient mit schwerer Hämophilie A (Prophylaxe)	22
Tabelle 5: Jahrestherapiekosten für Simoctocog alfa (Nuwiq) pro Patient mit schwerer Hämophilie A und prophylaktischer Therapie	23
Tabelle 6: Simoctocog alfa – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	26
Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	27
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
BÄK	Bundesärztekammer
DHR	Deutsches Hämophilie-Register
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HMG	hierarchisierte Morbiditätsgruppe
IE	Internationale Einheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Morbi-RSA	morbiditätsadjustierter Risikostrukturausgleich
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
WHO	World Health Organization
WJS	von-Willebrand-Jürgens-Syndrom

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 Simoctocog alfa gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.10.2014 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 des pharmazeutischen Unternehmers	
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 Simoctocog alfa gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.10.2014 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Simoctocog alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel).

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.

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis der vom pU vorgelegten Evidenz. Für die prophylaktische Behandlung gilt eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten.

Ergebnisse

Der pU legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Simoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Direkter Vergleich

Der pU identifiziert 2 aus seiner Sicht relevante RCTs, in denen jeweils Simoctocog alfa mit Octocog alfa bei vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A verglichen wird (jeweils Teil 1 der Studien GENA-01 und GENA-09). Die RCT-Teile beider Studien wurden in einem randomisierten Cross-over-Design unverblindet durchgeführt. Primäres Zielkriterium war in diesen Teilen die Bestimmung pharmakokinetischer Eigenschaften. Die Patienten erhielten hierfür zunächst eine Einmaldosis von Simoctocog alfa oder Octocog alfa und schließlich nach einer Wash-out-Phase eine zweite Einmaldosis des jeweils anderen Wirkstoffs.

Diese beiden Pharmakokinetik-Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Simoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA aufgrund der kurzen Studiendauer (Einmalgabe) nicht geeignet.

Damit liegen keine relevanten direkt vergleichenden Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Simoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Im Übrigen leitet auch der pU aus diesen beiden Studien keinen Vorteil von Simoctocog alfa im Vergleich zu Octocog alfa ab.

Weitere Untersuchungen

Der pU identifiziert für das zu bewertende Arzneimittel 5 einarmige Studien. Alle 5 Studien untersuchen die Wirksamkeit und Sicherheit von Simoctocog alfa bei vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A unterschiedlicher Altersgruppen und in unterschiedlichen Behandlungsregimen (Prophylaxe bzw. anlassbezogene Behandlung). Die Studiendauer betrug bei 4 der Studien mindestens 6 Monate, bei der fünften Studie handelte es sich um eine Extensionsstudie der oben beschriebenen Studie GENA-09, die zu einem fixen Datum beendet wurde.

Zur Ableitung eines Zusatznutzens stellt der pU die Ergebnisse dieser Studien mit Simoctocog alfa Ergebnissen aus Zulassungsstudien der zweckmäßigen Vergleichstherapie Octocog alfa, deskriptiv gegenüber. Dabei greift der pU ausschließlich auf Fachinformationen und öffentlich verfügbare Unterlagen der Zulassungsbehörden zurück. Der pU führt jedoch zur Identifizierung der Studien mit Octocog alfa keine systematische Recherche durch. Damit kann nicht sichergestellt werden, dass der Studienpool zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vollständig ist.

Die vom pU als weitere Untersuchungen vorgelegten Unterlagen sind deshalb nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Simoctocog alfa im Vergleich zu Octocog alfa zu machen.

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 Simoctocog alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 2: Simoctocog alfa – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Kindern und Erwachsenen mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel)	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 G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Simoctocog alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel).

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.

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis der vom pU vorgelegten Evidenz. Für die prophylaktische Behandlung gilt eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Simoctocog alfa (bis zum 16.09.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherche zu Simoctocog alfa (letzte Suche am 08.10.2014)
- Suche in Studienregistern zu Simoctocog alfa (letzte Suche am 16.09.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Simoctocog alfa (letzte Suche am 05.12.2014)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Die vom pU vorgelegten Daten sind allerdings nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Simoctocog alfa bei Patienten mit Hämophilie A abzuleiten.

Direkter Vergleich

Der pU identifiziert 2 aus seiner Sicht relevante RCTs, in denen jeweils Simoctocog alfa mit Octocog alfa bei vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A verglichen wird (jeweils Teil 1 der Studien GENA-01 [3,4] und GENA-09 [5]). Die RCT-Teile beider Studien wurden in einem randomisierten Cross-over-Design unverblindet durchgeführt. Primäres Zielkriterium war in diesen Teilen die Bestimmung pharmakokinetischer Eigenschaften. Die Patienten erhielten hierfür zunächst eine Einmaldosis von Simoctocog alfa oder Octocog alfa

und schließlich nach einer Wash-out-Phase eine zweite Einmaldosis des jeweils anderen Wirkstoffs. Nach Gabe des Gerinnungsfaktors wurden die Faktor-VIII-Spiegel zu definierten Zeitpunkten über einen Zeitraum von 48 Stunden gemessen.

Diese beiden Pharmakokinetik-Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Simoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA aufgrund der kurzen Studiendauer (Einmalgabe) nicht geeignet. Guidelines der European Medicines Agency (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 [6]. Da Simoctocog 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. Sofern anlassbezogene Behandlungen bzw. die Wirksamkeit bei akuten Blutungen untersucht werden, kann laut EMA alternativ eine Mindeststudiendauer von 50 Expositionstagen herangezogen werden [6]. Dies ist aber in den vorliegenden Studien nicht der Fall (prophylaktische Gabe zur Untersuchung der Pharmakokinetik) und zudem wäre auch für diese Behandlungssituation die Mindestexposition nicht erfüllt.

Damit liegen keine relevanten direkt vergleichenden Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Simoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Im Übrigen leitet auch der pU aus diesen beiden Studien keinen Vorteil von Simoctocog alfa im Vergleich zu Octocog alfa ab.

Weitere Untersuchungen

Der pU identifiziert für das zu bewertende Arzneimittel 5 einarmige Studien: Teil 2 der Studien GENA-01 [3] und GENA-09 [5] sowie die Studien GENA-03 [7], GENA-04 [8] und GENA-08 [9,10]. Alle 5 Studien untersuchen die Wirksamkeit und Sicherheit von Simoctocog alfa bei vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A unterschiedlicher Altersgruppen und in unterschiedlichen Behandlungsregimen (Prophylaxe bzw. anlassbezogene Behandlung). Die Studiendauer betrug bei den Studien GENA-01, GENA-09, GENA-03 sowie GENA-08 mindestens 6 Monate, bei der Studie GENA-04 handelte es sich um eine Extensionsstudie der Studie GENA-09, die zu einem fixen Datum beendet wurde.

Zur Ableitung eines Zusatznutzens stellt der pU in Modul 4 (Abschnitt 4.3.2.3.5) die Ergebnisse dieser Studien mit Simoctocog alfa Ergebnissen aus Zulassungsstudien der zweckmäßigen Vergleichstherapie Octocog alfa, deskriptiv gegenüber. Dabei greift der pU ausschließlich auf Fachinformationen und öffentlich verfügbare Unterlagen der Zulassungsbehörden zurück. Der pU führt zur Identifizierung der Studien mit Octocog alfa keine systematische Informationsbeschaffung durch, wie sie laut Dossiervorlage gefordert ist. Damit kann nicht sichergestellt werden, dass der Studienpool zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vollständig ist. Eine orientierende Recherche identifizierte beispielsweise

zusätzlich die Studie Valentino 2012 [11], in der verschiedene Therapieregime von Octocog alfa (Advate) über einen Zeitraum von insgesamt 18 Monaten untersucht wurden (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1). Die vom pU als weitere Untersuchungen vorgelegten Unterlagen sind deshalb nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Simoctocog alfa im Vergleich zu Octocog alfa zu machen.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Simoctocog alfa vorgelegt. Damit ist der Zusatznutzen von Simoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Dieses Ergebnis weicht von der Einschätzung des pU ab, der anhand der von ihm eingeschlossenen Studien einen Zusatznutzen ableitet.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

Tabelle 3: Simoctocog alfa – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Kindern und Erwachsenen mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel)	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 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für Simoctocog alfa einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet, dessen Ausmaß er aber als beträchtlich benennt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da die vom pU eingeschlossenen Studien aus den zuvor genannten Gründen zur Bestimmung des Zusatznutzens von Simoctocog alfa gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet sind.

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 (angeborener Faktor-VIII-Mangel) 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. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Weiterhin führt der pU aus, dass eine Vergleichbarkeit abweichend von der Festlegung des G-BA lediglich innerhalb der rekombinant hergestellten Faktor-VIII-Präparate gegeben sei und daher die zweckmäßige Vergleichstherapie auf rekombinant hergestellte Faktor-VIII-Präparate einzuschränken sei. Für die Bewertung des Zusatznutzens ergeben sich hieraus jedoch keine Konsequenzen, da der pU eine der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Alternativen auf Wirkstoffebene auswählt.

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 (Abschnitt 4.2.1 sowie abweichend von der Dossievorlage in Abschnitt 4.2.3) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Simoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Octocog alfa bei der Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit Hämophilie A zu untersuchen. Die Bewertung soll anhand patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis der best verfügbaren Evidenz erfolgen. Dafür nennt er in Modul 4 nachfolgend seine Kriterien zur Auswahl relevanter Studien.

Der Fragestellung sowie den Ein- und Ausschlusskriterien wird bis auf wenige Punkte gefolgt. Diese sind nachfolgend aufgeführt.

Intervention und Vergleichstherapie

Der pU benennt in seinen Einschlusskriterien Simoctocog alfa als Intervention sowie Octocog alfa als Vergleichstherapie, ohne diese Angaben näher zu erläutern. Als Ergänzung der Einschlusskriterien werden in der vorliegenden Bewertung ausschließlich Studien herangezogen, in denen sowohl Simoctocog alfa als auch Octocog alfa gemäß Zulassung eingesetzt werden.

Des Weiteren ist anzumerken, dass der pU in der tabellarischen Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien in Modul 4 (Abschnitt 4.2.3.2, Tabelle 4-6) entgegen seiner selbst formulierten Kriterien in Modul 4 (Abschnitt 4.2.3.1.3) keine Einschränkung auf einen Komparator vornimmt. Er begründet dies damit, dass bei der Studienselektion keine relevanten Informationen ausgeschlossen werden sollen. Diese Inkonsistenz des pU bei seinen Angaben bleibt jedoch ohne Konsequenz für die Bewertung, da beide Festlegungen eine vollständige Recherche der relevanten Studien ermöglichen.

Studiendauer

Der pU legt keine Mindeststudiendauer fest. 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 [6]. Da Simoctocog alfa für die Prophylaxe von Blutungen und damit eine langfristige Anwendung zugelassen ist, ist hierfür 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.

Für die Beurteilung der anlassbezogenen Behandlung sind zudem gemäß EMA-Guideline ebenfalls Kriterien zur Studiendauer von mindestens 50 Expositionstagen zu berücksichtigen [6]. Sofern Studien ausschließlich die Behandlung akuter Blutungen bzw. eine anlassbezogene Behandlung untersuchen, wäre dieses Kriterium alternativ heranzuziehen.

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 Simoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine verwertbaren Unterlagen 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 4.2.2, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt kein Anzeichen dafür, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

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

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

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

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Simoctocog alfa identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Der pU hat für das zu bewertende Arzneimittel gemeinsame Recherchen für den direkten Vergleich und die weiteren Untersuchungen durchgeführt. Die Überprüfung der Recherchestrategien ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich enthalten. Der pU selektiert das Rechercheergebnis auf einarmige Studien zum bewertenden Arzneimittel und stellt die Ergebnisse dar. Anschließend stellt er Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vergleichend gegenüber.

Der pU führte jedoch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Informationsbeschaffung durch, wie sie laut Dossiervorlage gefordert ist und führt damit weder die geforderte bibliografische Recherche noch eine Suche in Studienregistern durch. Er stellt zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Daten aus Fachinformationen und von Zulassungsbehörden veröffentlichte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit dar. Die Datengrundlagen listet er

tabellarisch auf, ohne die Schritte zur Identifikation dieser Datengrundlagen zu beschreiben. Damit ist der Studienpool des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht auf Vollständigkeit ausgelegt. Dabei ist davon auszugehen, dass für bereits länger zugelassene Wirkstoffe auch über die Zulassung hinausgehende Studien vorliegen. So wurde in einer orientierenden Recherche zum Beispiel die Studie Valentino 2012 identifiziert, in der verschiedene Therapieregime von Octocog alfa (Advate) über einen Zeitraum von insgesamt 18 Monaten untersucht wurden [12,13]. Im Übrigen zieht der pU selbst diese Studie in Modul 4 (Abschnitt 4.5.4.1.5.1) zum Beleg des Zusammenhangs zwischen Faktor-VIII-Plasmaspiegel und Wirksamkeit der Prophylaxe heran. Somit ist die Vollständigkeit des resultierenden Studienpools auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie unklar und die Informationsbeschaffung des pU zu den weiteren Untersuchungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als unvollständig zu bewerten. Auf eine weitere Überprüfung der Vollständigkeit wurde verzichtet.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Direkter Vergleich

Der pU identifiziert 2 RCTs – Teil 1 der Studien GENA-01 und GENA-09 –, die beide eine Einmalgabe von Simoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Octocog alfa in einem Cross-over-Studiendesign bezüglich pharmakokinetischer Endpunkte vergleichen. Der Vergleich einer Einmalgabe ist jedoch nicht geeignet, den Zusatznutzen einer prophylaktischen Behandlung zu beurteilen und entspricht nicht den Einschlusskriterien der vorliegenden Bewertung. Hiernach gilt eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten. Die Studien GENA-01 (Teil 1) und GENA-09 (Teil 1) sind daher für die Bewertung des Zusatznutzens von Simoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3).

Weitere Untersuchungen

Der pU identifiziert zu Simoctocog alfa 5 einarmige Studien – Teil 2 der Studien GENA-01 und GENA-09 sowie die Studien GENA-03, GENA-04 und GENA-08 –, die er in Modul 4 (Abschnitt 4.3.2.3.5) der zweckmäßigen Vergleichstherapie vergleichend gegenüberstellt. Da die Informationsbeschaffung dieser vergleichenden Gegenüberstellung unvollständig ist, sind die unter Weitere Untersuchungen vorgelegten Studien insgesamt für die Bewertung des Zusatznutzens von Simoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht relevant (siehe Abschnitte 2.7.2.3.1 und 2.3).

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es liegen keine relevanten direkt vergleichenden Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Simoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die Angaben des pU werden deshalb nicht kommentiert.

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 Simoctocog 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 Simoctocog alfa herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU zieht weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Simoctocog alfa heran, indem er Ergebnisse aus einarmigen Studien mit Simoctocog alfa und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vergleichend gegenüberstellt. Die Informationsbeschaffung dieser Untersuchungen war jedoch bereits unvollständig (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1) und die Darstellungen somit insgesamt ungeeignet. Die Angaben zu Ergebnissen aus den weiteren Untersuchungen werden deshalb im Folgenden nicht weiter kommentiert.

Generell ist anzumerken, dass Ergebnisse aus Studien niedrigerer Evidenzgrade mit einer niedrigeren Ergebnissicherheit einhergehen. Ein Zusatznutzen auf der Basis unkontrollierter Studien würde das Vorliegen eines dramatischen Effekts erfordern [14]. Auch der Argumentation des pU in Modul 4 (Abschnitte 4.3.0 und 4.5.2), dass die Durchführung von Studien höchster Evidenzstufe unmöglich sei und daher Nachweise der best verfügbaren Evidenzstufe einzureichen seien, wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.2.9.2).

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.

Es liegen keine relevanten direkt vergleichenden Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Simoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor (siehe Abschnitt 2.3). Zudem sind die vorgelegten weiteren Untersuchungen als unvollständig

anzusehen (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1). Die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise werden daher nicht kommentiert.

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 für die Bewertung des Zusatznutzens keine geeigneten Daten vor. Die Aussagen, die im Dossier zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen mit therapeutischem Zusatznutzen getroffen werden, beziehen sich auf Daten, die der pU als weitere Untersuchungen vorgelegt hat. Er leitet hieraus pauschal einen Zusatznutzen von Simoctocog alfa in Bezug auf Sicherheit und Verträglichkeit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Dieser Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Da die Informationsbeschaffung unvollständig ist (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1), sind diese weiteren Untersuchungen zur Ableitung eines Zusatznutzens von Simoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

Des Weiteren sieht der pU einen Zusatznutzen von Simoctocog alfa durch den Herstellungsprozess begründet. Dieser führe zu einer höheren Pathogensicherheit, wodurch sich ein Zusatznutzen in puncto Sicherheit und Verbesserung der Lebensqualität ergebe, da den Patienten ein sicheres Gefühl gegeben werden könne. Zudem führe die Produktion in einer humanen Zelllinie zu einer Vermeidung der Bildung von inhibitorischen Antikörpern. Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt. Der pU führt selbst an, dass für Simoctocog alfa derzeit noch keine Studienergebnisse zur Bildung inhibitorischer Antikörper vorliegen. Aus den theoretischen Überlegungen des pU zu möglichen Vorteilen aus dem Herstellungsprozess lässt sich ohne die Vorlage aussagekräftiger Daten kein Zusatznutzen ableiten.

Insgesamt beansprucht der pU für Simoctocog alfa einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, dessen Ausmaß er aber als beträchtlich benennt. 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 Simoctocog alfa eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Die Angaben des pU zur Begründung für die Vorlage weiterer Untersuchungen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers, in Modul 4 (Abschnitt 4.3.0) führt er diese im Detail aus.

Der pU begründet die Vorlage weiterer Untersuchungen damit, dass aufgrund der Seltenheit der Erkrankung die notwendige Patientenzahl zum Beleg eines statistisch signifikanten Unterschieds, insbesondere bei seltenen unerwünschten Ereignissen wie der Bildung inhibitorischer Antikörper, nicht zu realisieren sei und daher die Durchführung von RCTs unmöglich sei. Er argumentiert weiter, dass in einem Design mit parallelen Gruppen nicht gewährleistet werden kann, dass in gleichem Ausmaß Operationen notwendig werden oder eine ähnliche Anzahl von Blutungen auftreten. Außerdem würden auch für die Zulassung keine RCTs gefordert. Darüber hinaus beschreibt er, dass die Bereitschaft der Zentren und Patienten, an Studien teilzunehmen, eingeschränkt sei und führt die Finanzierbarkeit großer und längerer Studien als Problem an.

Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt. Es lässt sich keine wissenschaftliche Begründung für eine unterschiedliche Herangehensweise bei der Bewertung von medizinischen Interventionen für seltene und nicht seltene Erkrankungen ableiten. Zudem gibt es Möglichkeiten zur Anpassung des Studiendesigns und des methodischen Vorgehens, die der Besonderheit seltener Erkrankungen Rechnung tragen. In einer Analyse von 85 Arzneimitteln mit europäischer Orphan-Drug-Designation und europäischer Marktzulassung von 2001 bis 2013 basierte bei 59 Arzneimitteln (69 %) die Zulassung auf RCTs [15]. Auch zur Erkrankung Hämophilie wurden und werden schon RCTs durchgeführt [16-19], sodass es auch hier möglich ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen, insbesondere zu einem direkten Vergleich aktiver Substanzen.

Des Weiteren ist gerade in randomisierten Studien zu erwarten, dass sich zufällige Ereignisse wie Operationen auch zufällig auf die Behandlungsarme verteilen. In einem prophylaktischen Therapieregime handelt es sich bei Blutungsereignissen um ein in der Studie zu beobachtendes Ereignis und Unterschiede bei der Häufigkeit des Auftretens könnten nun gerade der Ausdruck unterschiedlicher Wirksamkeit der verschiedenen Behandlungsarme sein.

Insgesamt wird der Begründung des pU zur Vorlage weiterer Untersuchungen nicht gefolgt.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Der pU begründet in Modul 4 (Abschnitt 4.5.3) warum aus seiner Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

Er argumentiert, dass die patientenrelevanten Vorteile der Endpunkte „Pathogensicherheit“ und „niedrigeres immunogenes Potential“ erst über Jahrzehnte der praktischen Anwendung zum Tragen kommen. So beschreibt er, dass für den Endpunkt Pathogensicherheit keine Ergebnisse aus klinischen Studien zu erwarten sind, da das Risiko in der Betrachtung eines definierten Zeitpunktes sehr gering sei. In Bezug auf den Endpunkt niedrigeres immunogenes Potenzial verweist der pU auf eine Studie mit nicht mit Faktor-VIII-Präparaten vorbehandelten Patienten, die voraussichtlich 2018 beendet sein wird und mit der sich das immunogene Potenzial von Simoctocog alfa abschätzen lasse, was zum derzeitigen Zeitpunkt noch nicht möglich sei.

Der pU widerspricht mit dieser Argumentation seiner Darstellung des Zusatznutzens von Simoctocog alfa in Modul 4 (Abschnitt 4.4.2), wo er für den Endpunkt Bildung inhibitorischer Antikörper bei mit Faktor-VIII-Präparaten vorbehandelten Patienten anhand einer vergleichenden Gegenüberstellung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet, dessen Ausmaß er aber als beträchtlich benennt.

Die Bewertung von Simoctocog alfa wird auf Grundlage der verfügbaren Evidenz im Dossier durchgeführt. Die vom pU vorgelegten Studien sind jedoch für die vorliegende Bewertung nicht relevant (siehe Abschnitte 2.3 und 2.7.2.3.1). Daher werden die Argumente des pU nicht weiter kommentiert und es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten und beschreibt in Modul 4 (Abschnitt 4.5.4) warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können.

Da in die vorliegende Nutzenbewertung keine relevante Studie zur Bewertung von Simoctocog alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA eingeschlossen wurde, wird die Verwendung von Surrogatendpunkten im Dossier des pU nicht kommentiert.

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 Simoctocog alfa bilden laut Fachinformation [20] 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 [21]: schwere Hämophilie A (Faktor-VIII-Restaktivität $< 1\%$), mittelschwere Hämophilie A (Faktor-VIII-Restaktivität 1 bis $\leq 5\%$) und leichte Hämophilie (Faktor-VIII-Restaktivität 5 bis $\leq 15\%$).

Bei leichter und mittelschwerer Hämophilie erfolgt die Behandlung nach Bedarf und individuell verschieden in Abhängigkeit vom Schweregrad der Blutung. Langzeitprophylaxe von Blutungen erfolgt vorwiegend bei Patienten mit schwerer Hämophilie A.

Eine individuelle Versorgungssituation ergibt sich bei Patienten mit Hämophilie A, die inhibitorische Antikörper entwickelt haben.

Der pU beschreibt die Erkrankung ausführlich und nachvollziehbar.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU sieht folgende Vorteile von Simoctocog alfa gegenüber bisher in Deutschland eingeführten rekombinant hergestellten Faktor-VIII-Präparaten: Der mehrstufige Herstellungsprozess führt zu höherer Pathogensicherheit, Simoctocog alfa weist ein geringeres immunogenes Potenzial auf und senkt dadurch das Risiko für die Bildung inhibitorischer Antikörper.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

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 [22]. Diese Annahme ist plausibel.

Angaben zur Prävalenz gewinnt der pU aus dem Deutschen Hämophilie-Register (DHR [23]). 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 substitutionspflichtigen Hämophilie A-Patienten der Jahre 2008 bis 2012 und errechnet den Mittelwert. Im Jahr 2010 haben 92 % der dem DHR bekannten Hämophilie-

Zentren Angaben zur Anzahl von Hämophilie-Patienten an das DHR gemeldet. Der pU rechnet die mittlere Patientenzahl auf 100 % hoch unter der Annahme, dass über die betrachteten Jahre hinweg gleichmäßig 92 % der Meldungen erfolgt sind und dass sich die Zentren, welche beim DHR keine Meldung eingereicht haben, nicht von den Zentren mit Meldungen unterscheiden. Der pU berechnet zur Berücksichtigung der Unsicherheit eine Spanne von plus/minus 10 % und rundet das Ergebnis auf die nächsten 1000. Nach Berechnung des Anteils der GKV-Patienten (86,78 %) und einer weiteren Rundung ergeben sich 3000 bis 3500 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Diese Spanne gleicht der pU zusätzlich mit Angaben im morbiditätsadjustierten Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA [24]) ab. Der pU bezieht sich auf Tabelle 10 „Einordnung von WJS mit Dauer-/Bedarfsmedikation“ und wählt hierbei die hierarchisierten Morbiditätsgruppen HMG035 (Hämophilie mit Dauermedikation) und HMG036 (Hämophilie mit Bedarfsmedikation). Hieraus ergeben sich insgesamt 3137 Patienten.

Die Fachinformationen von einigen rekombinanten und aus Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Arzneimitteln geben bei prophylaktischer Therapie unterschiedliche Dosierungsempfehlungen in Abhängigkeit vom Alter der Patienten: Die Dosierungsempfehlung laut Fachinformation von Turoctocog alfa [25] unterscheidet Patienten unter 12 Jahren sowie 12 Jahre und älter, die Fachinformationen von Octocog alfa (Advate [26]) und humanem Blutgerinnungsfaktor VIII (Optivate [27]) unterscheiden die Altersgruppen jünger als 6 Jahre sowie 6 Jahre und älter. Dies macht eine Aufteilung der Patienten in Subgruppen erforderlich. Der pU geht auf Basis des Mikrozensus 2011 [28] von folgender Altersverteilung aus: Erwachsene (83,8 %), Kinder und Jugendliche von 12-18 Jahren (6,2 %), Kinder von 6-12 Jahren (5,7 %) und Kinder jünger als 6 Jahre (5,2 %).

Der pU schätzt den Anteil der Patienten mit inhibitorischen Antikörpern auf ca. 10 % der Patienten mit Hämophilie A. Diese Schätzung basiert auf einer Auswertung des Morbi-RSA von 2009 [29], nach der auf rund 10 % der Patienten ein Großteil der Kosten entfällt.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation sowie deren Aufteilung in Altersgruppen sind insgesamt in der Größenordnung plausibel. Allerdings ist das Vorgehen zur Ermittlung der Größe der GKV-Zielpopulation nicht in allen Schritten nachvollziehbar.

Bei Verwendung der Daten des DHR [23] ist die Annahme, dass über die betrachteten Jahre hinweg gleichmäßig 92 % der Zentren Meldungen abgegeben haben, kritisch zu sehen. Die Zahl der meldenden Zentren unterscheidet sich zwischen den Jahren mit einem Höchststand von 92 % im Jahr 2010 [30].

Bei Berechnung der Zielpopulationsgröße wird mehrmals pauschal auf- und abgerundet. Da die Behandlung der Patienten mit Hämophilie A mit sehr hohen Kosten pro Patient einhergeht, ist eine möglichst präzise Ermittlung der Zielpopulation anzustreben.

Bei den relevanten HMGs des Morbi-RSA [24] wird ein relativ striktes Aufgreifkriterium nach Behandlungstagen („Sonderfall BT“) angelegt. Auch fehlt die Berechnung des Anteils der Patienten mit Hämophilie A, da die betrachteten HMGs Patienten mit Hämophilie A und B beinhalten.

Zur eigenen Berechnung der Größe der GKV-Zielpopulation auf Basis der DHR-Daten wurden die Patientenzahlen von 2010 zugrunde gelegt, da diese durch die höchste Anzahl der Zentren mit Meldungen die relativ höchste Zuverlässigkeit aufweisen. Nach Hochrechnung auf 100 % und Berechnung des GKV-Anteils ergeben sich 3192 Patienten. Auch hierbei liegt die Annahme zugrunde, dass sich die Zentren, welche beim DHR keine Meldung eingereicht haben, nicht von den Zentren mit Meldungen unterscheiden.

Aus den Angaben zum Morbi-RSA werden Tabelle 8 „Auswirkung der Schaffung einer HMG "Hämophilie mit Bedarfsmedikation"" und hierbei ebenfalls die beiden Gruppen HMG035 (Hämophilie mit Dauermedikation) und HMG036 (Hämophilie mit Bedarfsmedikation) zugrunde gelegt. Es wird vom Modell MI.1c ausgegangen, bei dem nicht der Sonderfall BT dargestellt wird. Bei Annahme von 85 % Patienten mit Hämophilie A [23] ergeben sich 3584 Patienten. Somit ergeben sich insgesamt 3192 bis 3584 Patienten in der GKV-Zielpopulation (vergleiche IQWiG-Bericht Nr. 218 „Turoctocog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [31]).

Die Aufteilung der GKV-Zielpopulation in Patienten der Altersgruppen „Erwachsene“, „12 bis unter 18 Jahre“, „6 bis unter 12 Jahre“ und „jünger als 6 Jahre“ sowie nach den Schweregraden „leicht“, „mittelschwer“ und „schwer“ kann dem IQWiG-Bericht Nr. 218 „Turoctocog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V“ [31] sowie Tabelle 7 in Abschnitt 5.3 entnommen werden.

Die Abschätzung des Anteils der Patienten mit inhibitorischen Antikörpern, die der pU über hohe entstehende Kosten begründet hat, berücksichtigt nicht, dass auch bei Patienten ohne inhibitorische Antikörper hohe Kosten, beispielsweise durch mehrmalige Verletzungen oder chirurgische Eingriffe, entstehen können. Daher handelt es sich bei den Angaben des pU vermutlich um eine Überschätzung. Auf Basis der DHR-Daten von 2010 [23] ergibt sich ein Anteil der Patienten mit inhibitorischen Antikörpern von 5,1 % Kinder und Jugendliche sowie 2,3 % erwachsene Patienten mit Hämophilie A (insgesamt 3,3 %). Da nicht alle Hämophilie-Zentren Angaben zu den behandelten Patienten an das DHR gemeldet haben, ist auch diese Angabe mit Unsicherheit behaftet.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht von leicht steigenden Patientenzahlen aufgrund einer verringerten Sterberate von Hämophilie-Patienten bei gleichbleibender Inzidenz aus.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

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 rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor-VIII-Präparate für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pU stellt in Übereinstimmung hierzu die Kosten für folgende rekombinante Faktor-VIII-Präparate dar: Turoctocog alfa (NovoEight [25]), Octocog alfa (Advate [26], Kogenate [32], Helixate NexGen [33], Recombinate Antihämophilie Faktor [34]), Moroctocog alfa (ReFacto AF [35]) sowie die Kosten für folgende humanplasmatische Faktor-VIII-Präparate: Beriate [36], Faktor VIII SDH Intersero [37], Fanhdi [38], Haemate [39], Haemoctin [40], Immunate Stim Plus [41], Octanate [42], Optivate [27], Voncento [43] und Wilate [44].

Der pU stützt sich bei den Therapieempfehlungen für Patienten mit Hämophilie A und inhibitorischen Antikörpern auf die Therapieempfehlungen der Querschnitts-Leitlinie der Bundesärztekammer (BÄK) [21]. Hiernach können bei der Therapie hochdosierte Faktor-VIII-Präparate sowie Bypassing Agents zur Anwendung kommen. Die Therapieempfehlungen unterscheiden zwischen Kindern und Erwachsenen sowie zwischen „low respondern“ (< 5 Bethesda-Einheiten) und „high respondern“ (> 5 Bethesda-Einheiten). Der pU hat die Jahrestherapiekosten im Rahmen einer Immuntoleranztherapie für Simoctocog alfa (Nuwiq [20]) sowie für die Bypassing agents FEIBA [45] und Eptacog alfa (NovoSeven [46]) für „high responder“-Kinder bis 12 Jahren dargestellt.

Das Therapieschema bei der Behandlung von Patienten mit inhibitorischen Antikörpern ist abhängig vom Verlauf der Erkrankung sowie von Laborparametern und daher individuell verschieden. Der Fachinformation von Simoctocog alfa sind keine Angaben zur Dosierung im Rahmen einer Immuntoleranztherapie zu entnehmen. Die im Rahmen einer Immuntoleranztherapie anfallenden Kosten werden daher im Folgenden nicht bewertet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Simoctocog alfa (Nuwiq), Turoctocog alfa (NovoEight), Octocog alfa (Advate, Kogenate, Helixate NexGen, Recombinate Antihämophilie Faktor), Moroctocog alfa (ReFacto AF) sowie von den humanplasmatischen Präparaten Beriate, Faktor VIII SDH Intersero, Fanhdi, Haemate, Haemoctin, Immunate Stim Plus, Octanate, Optivate, Voncento und Wilate sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen der jeweiligen Fachinformation [20,25-27,32-44].

Bei Turoctocog alfa (NovoEight [25]) stellt der pU mit 156 Behandlungstagen pro Patient und Jahr das in der Fachinformation dargestellte Behandlungsschema mit der größeren Verbrauchsspanne (20 bis 50 IE Faktor VIII pro kg Körpergewicht 3-mal pro Woche) dar. Dieses Vorgehen ist plausibel.

Bei den rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten Simoctocog alfa, Octocog alfa (Advate, Kogenate, Helixate NexGen, Recombinate Antihämophilie Faktor) und Moroctocog alfa (ReFacto AF) fließen nur die maximalen Behandlungstage pro Jahr in die Berechnungen ein.

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 individuell verschieden. Deshalb ermittelt der pU nur den theoretischen Verbrauch bei Patienten mit schwerer Hämophilie A und prophylaktischer Therapie gemäß der jeweiligen Fachinformation [20,25-27,32-44]. Die Dosierung richtet sich nach dem Körpergewicht der Patienten. Angaben hierzu gewinnt der pU aus dem Mikrozensus 2009 des Statistischen Bundesamtes [47] sowie aus Angaben der WHO [48]. Er gibt eine Gewichtsspanne pro Altersgruppe an.

Der Verbrauch pro Injektion und Patient bei prophylaktischer Therapie (angegeben als Internationale Einheit, IE) von Simoctocog alfa (Nuwiq), Octocog alfa (Advate, Kogenate, Helixate NexGen, Recombinate Antihämophilie Faktor), Moroctocog alfa (ReFacto AF) sowie von den humanplasmatischen Präparaten Beriate, Faktor VIII SDH Intersero, Fanhdi, Haemate, Haemoctin, Immunate Stim Plus, Octanate, Voncento und Wilate wird vom pU korrekt dargestellt.

Unberücksichtigt bleiben aber bei Turoctocog alfa (NovoEight [25]) die in der Fachinformation angegebene Dosierungsempfehlung für Patienten jünger als 12 Jahre (25 bis 60 IE 3-mal pro Woche) sowie bei dem humanplasmatischen Präparat Optivate [27] die in der Fachinformation angegebene Dosierungsempfehlung für Patienten jünger als 6 Jahre (17 bis 30 IE bis zu 3-mal pro Woche).

Verwurf wird bei der Berechnung berücksichtigt, wobei bei Wilate [49] die Packungsgrößen 450 und 900 IE unberücksichtigt bleiben.

Der Verbrauch wurde basierend auf den Angaben in den Fachinformationen für alle Faktor-VIII-Präparate neu berechnet. Dabei erfolgt die Verbrauchsberechnung analog zu IQWiG-Bericht Nr. 218 „Turoctocog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V“ [31] basierend auf mittleren Gewichtsangaben in der jeweiligen Altersgruppe. Das zugrundeliegende Durchschnittsgewicht (kg) in der jeweiligen Altersgruppe wird dem aktuellen Mikrozensus 2013 [50] entnommen. Das Ergebnis der Verbrauchsberechnung ist Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 4: Verbrauch von Faktor-VIII-Präparaten pro Injektion und Patient mit schwerer Hämophilie A (Prophylaxe)

Altersgruppe	Simoctocog alfa (Nuwiq), Octocog alfa (Kogenate, Helixate NexGen, Recombinate Antihämophilie Faktor, Advate), Moroctocog alfa, humanplasmatische Faktor-VIII-Präparate (Beriate, Faktor VIII SDH Intersero, Haemoctin, Octanate, Fanhdi, Haemate, Immunate Stim plus, Optivate, Voncento, Wilate)	Turoctocog alfa (NovoEight)
unter 6 Jahre	300–600 IE 300–750 IE (Octocog alfa [Advate]) 255–450 IE (plasmatisches Faktor VIII [Optivate])	375–900 IE
6 bis unter 12 Jahre	650–1300 IE	813–1950 IE
12 bis unter 18 Jahre	1234–2468 IE	1234–3085 IE
Erwachsene	1666–3332 IE	1666–4165 IE
IE: Internationale Einheit		

3.2.3 Kosten

Simoctocog alfa ist mit Stand vom 15.11.2014 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Turoctocog alfa (NovoEight), Octocog alfa (Advate, Kogenate, Helixate NexGen, Recombinate Antihämophilie Faktor) und Moroctocog alfa (ReFacto AF) wurden vom pU vermutlich mit dem Stichtag 01.10.2014 in der Lauer-Taxe abgefragt (Angabe im Dossier: „Stand ABDA-Datenbank: 08.10.2014“). Die humanplasmatischen Präparate Beriate, Faktor VIII SDH Intersero, Fanhdi, Haemate, Haemoctin, Immunate Stim Plus, Octanate, Optivate, Voncento und Wilate wurden vom pU vermutlich mit dem Stichtag 15.11.2014 in der Lauer-Taxe abgefragt (Angabe im Dossier: „Stand ABDA-Datenbank: 20.11.2014“). Bei Prüfung der Kostenangaben der rekombinanten Faktor-VIII-Präparate mit dem Abfragedatum 15.11.2014 ergaben sich keine Kostenunterschiede.

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. Deshalb hat der pU die Kosten näherungsweise unter Anwendung der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV [51]) bestimmt, obwohl Faktor-VIII-Präparate nach § 1 AMPreisV nicht deren Geltungsbereich unterliegen. Von den ermittelten Kosten wird der Apothekenrabatt (1,80 €) abgezogen. Der pU berechnet die Kosten mit Ausnahme von Octocog alfa (Advate) und dem humanplasmatischen Präparat Optivate ohne Abzug von Rabatten nach § 130a.

Die vom pU für Simoctocog alfa angegebenen Kosten lassen sich nicht anhand der AMPreisV nachvollziehen. Die dargestellten Kosten für Turoctocog alfa (NovoEight), Octocog alfa (Advate, Kogenate, Helixate NexGen, Recombinate Antihämophilie Faktor) und Moroctocog alfa (ReFacto AF) sowie für die humanplasmatischen Präparate Beriate, Faktor VIII SDH Intersero, Fanhdi, Haemate, Haemoctin, Immunate Stim Plus, Octanate, Optivate, Voncento und Wilate sind nachvollziehbar.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU stellt die Kosten für die Bestimmung des Faktor VIII (EBM-Ziffer 32216) sowie für die Hemmkörperbestimmung (EBM-Ziffer 32227) dar. Da in der Inanspruchnahme dieser Leistungen aber keine regelhaften Unterschiede zwischen den verschiedenen Arzneimitteln laut Fach- und Gebrauchsinformationen bestehen, werden keine Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen in die Berechnung der Jahrestherapiekosten einbezogen. Dieses Vorgehen ist plausibel.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten für Simoctocog alfa (Nuwiq) sind Tabelle 5 zu entnehmen.

Die Jahrestherapiekosten für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Turoctocog alfa (NovoEight), Octocog alfa (Advate, Kogenate, Helixate NexGen, Recombinate Antihämophilie Faktor) und Moroctocog alfa (ReFacto AF) sowie für die humanplasmatischen Präparate Beriate, Faktor VIII SDH Intersero, Fanhdi, Haemate, Haemoctin, Immunate Stim Plus, Octanate, Optivate, Voncento und Wilate finden sich in Tabelle 8 in Abschnitt 5.4.

Die Jahrestherapiekosten wurden unter Berücksichtigung folgender Faktoren neu berechnet: Berücksichtigung der minimalen und maximalen Verbrauchsangaben und Behandlungstage pro Jahr laut Fachinformationen [20,25-27,32-44] für die verschiedenen Altersgruppen, Berechnung auf Basis mittlerer Gewichtsangaben pro Altersgruppe (siehe Abschnitt 3.2.2), Berechnung der Kosten auf Basis der Informationen aus der Lauer-Taxe (Stand: 15.11.2014) sowie der AMPPreisV, Abzug des Apothekenrabatts und der Rabatte nach § 130a, Berücksichtigung von Verwurf sowie keine Berücksichtigung von zusätzlichen GKV-Leistungen. Tabelle 5 stellt die errechneten Jahrestherapiekosten für Simoctocog alfa den Angaben des pU gegenüber. Die Angaben für die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind Tabelle 8 in Abschnitt 5.4 zu entnehmen. Es ergeben sich überwiegend geringere Jahrestherapiekosten.

Tabelle 5: Jahrestherapiekosten für Simoctocog alfa (Nuwiq) pro Patient mit schwerer Hämophilie A und prophylaktischer Therapie

Altersgruppen	Simoctocog alfa	
	Kosten gemäß Modul 3 (pU) in €	Kosten gemäß IQWiG in €
unter 6 Jahre	67 693,53-266 200,95	87 086,96-196 786,07
6 bis unter 12 Jahre	133 862,67-467 757,15	131 190,72-390 194,77
12 bis unter 18 Jahre	266 200,95-797 080,29	217 146,65-639 756,63
Erwachsene	467 757,15-930 942,96	304 233,61-899 320,97
pU: pharmazeutischer Unternehmer		

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt keine Versorgungsanteile für Patienten mit Bedarfsbehandlung an. Bei den Patienten mit schwerer Hämophilie A und prophylaktischer Therapie unterscheidet der pU 3 Patientengruppen, die generell für eine Therapie mit Simoctocog alfa infrage kommen: Neuerkrankte Patienten, bereits vorbehandelte Patienten mit prophylaktischer Therapie und Patienten, die neu auf eine prophylaktische Therapie eingestellt werden. Die Gesamtzahl der Patienten dieser 3 Gruppen schätzt der pU im ersten Jahr auf 55 bis 343 und geht von einer Ausweitung des Versorgungsanteils in den nächsten 3 Jahren auf maximal 1000 Patienten aus.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation sowie deren Aufteilung in Altersgruppen sind insgesamt in der Größenordnung plausibel. Allerdings ist das Vorgehen zur Ermittlung der Größe der GKV-Zielpopulation nicht in allen Schritten nachvollziehbar. Auch fehlt die Aufteilung der Zielpopulation nach Schweregraden.

Da Faktor-VIII-Präparate überwiegend von Krankenhäusern und Hämophiliezentren direkt vertrieben werden und keine öffentlichen Kostendatenquellen verfügbar sind, ist das Vorgehen des pU plausibel, die Kosten näherungsweise unter Anwendung der AMPPreisV zu bestimmen. Es ist aber anzumerken, dass die tatsächlichen Preise aufgrund von individuellen Verträgen zwischen Krankenhäusern bzw. Hämophiliezentren und pharmazeutischen Unternehmen abweichen können.

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten ist nicht in allen Schritten nachvollziehbar. Die für Simoctocog alfa angegebenen Kosten entsprechen nicht dem Stand der Lauer-Taxe und die Behandlungstage und Dosierungsempfehlungen gemäß Fachinformation werden nicht vollständig korrekt berücksichtigt. Bei der Kostenberechnung wird die Annahme, dass kein Rabatt nach § 130a SGB V abzuziehen ist, nicht durchgängig umgesetzt und es werden nicht alle verfügbaren Packungsgrößen berücksichtigt.

Die Kosten wurden deshalb basierend auf den Angaben der Fachinformationen [20,25-27,32-44] sowie unter Anwendung der AMPPreisV neu berechnet. Es ergeben sich überwiegend geringere Jahrestherapiekosten.

Die im Rahmen einer Immuntoleranztherapie anfallenden Kosten werden aufgrund individuell unterschiedlicher Therapieschemata nicht bewertet. Es ist aber davon auszugehen, dass diese die Therapiekosten im Rahmen einer prophylaktischen Therapie mit Beträgen im zweistelligen Millionenbereich pro Patient und Jahr um ein Vielfaches übersteigen können.

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

In Modul 2, Abschnitt 2.1 des Dossiers stellt der pU den Wirkmechanismus von Simoctocog alfa und anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln dar. Die Beschreibung ist an dieser Stelle ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

In Modul 2, Abschnitt 2.2 des Dossiers stellt der pU den in Deutschland gültigen Zulassungsstatus hinreichend dar.

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.

Modul 3 (Abschnitt 3.4) soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus diversen Quellen (z. B. der Fach- oder Gebrauchsinformation, dem Risk-Management-Plan) ergeben. Die Angaben des pU sind im Abgleich mit den Inhalten dieser Quellen umfassend.

Laut Dossievorlage sollten in Modul 3 (Abschnitt 3.4.2) die Informationen aus Annex IIb des European Public Assessment Reports (EPAR), in Modul 3 (Abschnitt 3.4.3) die Informationen aus Annex IV (falls erstellt) des EPAR eingefügt werden.

Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers lag allerdings noch kein finaler EPAR vor, so dass die Angaben des pU auf der präfinalen Fassung basieren. Im Abgleich mit dem nun vorliegenden EPAR [52] sind die Angaben des pU umfassend. Ein Annex IV des EPAR liegt nicht vor.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Simoctocog alfa – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Kindern und Erwachsenen mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel)	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 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Simoctocog alfa	Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII) aller Altersgruppen	3000–3500 ^a (3192–3584 ^b)	Die vom pU berechnete Größe der GKV-Zielpopulation ist in der Größenordnung plausibel, das Vorgehen bei der Berechnung aber nicht in allen Schritten nachvollziehbar. Die Behandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma hergestellten Blutgerinnungsfaktor-VIII-Arzneimitteln unterscheidet sich laut einiger Fachinformationen [25,26,42] in Abhängigkeit vom Schweregrad und Alter der Patienten. Der pU geht von rund 10 % Patienten mit inhibitorischen Antikörpern aus. Diese Angabe stellt vermutlich eine Überschätzung dar. Das Institut schätzt deren Anteil auf Basis der DHR-Daten von 2010 [23] auf 5,1 % Kinder und Jugendliche sowie 2,3 % erwachsene Patienten mit Hämophilie A (insgesamt 3,3 %). Diese Angabe ist ebenfalls mit Unsicherheit behaftet.
	davon:		
	Alter unter 6 Jahre	(167–188 ^b)	
	davon: Schweregrad leicht + mittelschwer	(54–61 ^b)	
	Schweregrad schwer	(113–127 ^b)	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre	(181–203 ^b)	
	davon: Schweregrad leicht + mittelschwer	(59–66 ^b)	
	Schweregrad schwer	(122–137 ^b)	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	(197–220 ^b)	
	davon: Schweregrad leicht + mittelschwer	(64–71 ^b)	
	Schweregrad schwer	(133–149 ^b)	
	Erwachsene	(2647–2973 ^b)	
davon: Schweregrad leicht + mittelschwer	(982–1103 ^b)		
Schweregrad schwer	(1665–1870 ^b)		
a: Angaben des pU b: Berechnung entsprechend IQWiG-Bericht Nr. 218 „Turoctocog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [31] GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten des pU ist nicht in allen Schritten nachvollziehbar. Deshalb wurden die Kosten basierend auf den Angaben der Fachinformationen [20,25-27,32-44] neu berechnet. Der Verbrauch wurde zur besseren Vergleichbarkeit mit der Nutzenbewertung von Turoctocog alfa [31] mit durchschnittlichen Körpergewichten pro Altersgruppe [50] berechnet. Verwurf wurde berücksichtigt. Die Kosten wurden vom pU näherungsweise auf Basis der AMPreisV bestimmt, obwohl Faktor-VIII-Präparate nach §1 AMPreisV nicht deren Geltungsbereich unterliegen. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar. Rabatte nach § 130a SGB V hat der pU überwiegend nicht abgezogen.

Bei den eigenen Berechnungen wurden unter Berücksichtigung des G-BA-Beschlusses zu Turoctocog alfa [53] Rabatte nach § 130a SGB V abgezogen. Die im Rahmen einer Immuntoleranztherapie anfallenden Jahrestherapiekosten wurden aufgrund individuell unterschiedlicher Therapieschemata nicht bewertet. Die Jahrestherapiekosten pro Patient können im zweistelligen Millionenbereich liegen.

Tabelle 8: 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 Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Simoctocog alfa (Nuwiq)	Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII) aller Altersgruppen		Die Kostenangaben des pU ließen sich nicht anhand der Lauer-Taxe nachvollziehen. Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden vom pU nur die maximalen Behandlungstage pro Jahr berücksichtigt.
	Alter < 6 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	67 693,53–266 200,95 ^a (87 086,96–196 786,07 ^b)	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	133 862,67–467 757,15 ^a (131 190,72–390 194,77 ^b)	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	266 200,95–797 080,29 ^a (217 146,65–639 756,63 ^b)	
	Erwachsene		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	467 757,15–930 942,96 ^a (304 233,61–899 320,97 ^b)	

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patien (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Octocog alfa (Kogenate)	Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII) aller Altersgruppen		Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden vom pU nur die maximalen Behandlungstage pro Jahr berücksichtigt.
	Alter < 6 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	63 072,78–247 719,78 ^a (78 394,16–177 148,77 ^b)	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	124 621,17–435 413,73 ^a (118 099,18–351 249,89 ^b)	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	247 719,78–740 108,73 ^a (195 477,45–583 384,71 ^b)	
	Erwachsene		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	435 413,73–864 729,90 ^a (273 871,61–815 519,54 ^b)	

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patien (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Octocog alfa (Helixate NexGen)	Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII) aller Altersgruppen		Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden vom pU nur die maximalen Behandlungstage pro Jahr berücksichtigt.
	Alter < 6 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	62 994,09–246 931,05 ^a (78 344,61–177 115,79 ^b)	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	124 306,41–434 231,55 ^a (118 077,20–350 869,92 ^b)	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	246 931,05–723 444,75 ^a (195 301,25–576 041,78 ^b)	
	Erwachsene		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	434 231,55–847 751,16 ^a (273 645,86–800 224,47 ^b)	

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patien (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Octocog alfa (Advate)	Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII) aller Altersgruppen		Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden vom pU nur die maximalen Behandlungstage pro Jahr berücksichtigt. Rabatte nach §130a SGB V wurden abgezogen.
	Alter < 6 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	75 058,17–370 061,67 ^a (104 850,34–210 566,68 ^b)	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	129 915,36–446 765,22 ^a (123 505,46–360 292,47 ^b)	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	258 304,50–744 416,55 ^a (204 487,92–597 496,26 ^b)	
	Erwachsene		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	446 765,22–874 331,91 ^a (281 702,09–825 908,81 ^b)	

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patien (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Octocog alfa (Recombinate Antihämophilie Faktor)	Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII) aller Altersgruppen		Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden vom pU nur die maximalen Behandlungstage pro Jahr berücksichtigt.
	Alter < 6 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	121 594,35–241 662,48 ^a (76 749,48–228 724,62 ^b)	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	121 594,35–483 324,96 ^a (152 483,08–343 848,84 ^b)	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	241 662,48–724 987,44 ^a (229 232,56–572 573,47 ^b)	
	Erwachsene		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	483 324,96–846 581,79 ^a (304 966,16–801 298,09 ^b)	

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patien (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Moroctocog alfa (ReFacto AF)	Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII) aller Altersgruppen		Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden vom pU nur die maximalen Behandlungstage pro Jahr berücksichtigt.
	Alter < 6 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	55 919,31–219 098,58 ^a (69 398,65–156 908,88 ^b)	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	110 310,57–385 328,46 ^a (104 605,92–310 770,11 ^b)	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	219 098,58–654 245,13 ^a (172 988,69–515 918,41 ^b)	
	Erwachsene		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	385 328,46–764 55,70 ^a (242 387,34–721 066,72 ^b)	

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patien (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Turoctocog alfa (NovoEight)	Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII) aller Altersgruppen		Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde vom pU für Kinder unter 12 Jahren nicht die korrekte Dosierung laut Fachinformation [25] zugrunde gelegt.
	Alter < 6 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	54 687,36–269 131,20 ^a (102 041,48–202 650,12 ^b)	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	107 937,96–476 360,04 ^a (202 650,12–398 085,22 ^b)	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	214 443,84–790 804,56 ^a (254 387,28–644 534,72 ^b)	
	Erwachsene		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	373 108,32–897 310,44 ^a (352 466,22–847 184,84 ^b)	

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patien (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
humanplasma- tisches Faktor- VIII-Präparat (Beriate)	Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII) aller Altersgruppen		-
	Alter < 6 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	35 054,26–205 283,91 ^a (65 231,09–147 610,38 ^b)	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	68 988,56–361 348,14 ^a (98 406,925–291 859,08 ^b)	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	136 855,94–610 217,16 ^a (162 517,45–480 233,99 ^b)	
	Erwachsene		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	240 898,76–713 700,00 ^a (227 748,55–674 246,43 ^b)	

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patien (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
humanplasma- tisches Faktor- VIII-Präparat (Faktor VIII SDH Intersero)	Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII) aller Altersgruppen		-
	Alter < 6 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	35 633,76–208 755,42 ^a (66 323,89–150 069,16 ^b)	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	70 146,34–367 425,57 ^a (100 046,11–296 776,65 ^b)	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	139 170,28–626 266,26 ^a (165 249,44–494 067,48 ^b)	
	Erwachsene		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	244 950,38–731 485,77 ^a (231 573,32–691 358,30 ^b)	

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patien (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
humanplasma- tisches Faktor- VIII-Präparat (Haemocin)	Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII) aller Altersgruppen		-
	Alter < 6 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	33 513,40–196 029,60 ^a (62 316,98–141 053,62 ^b)	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	65 904,40–345 156,30 ^a (94 035,75–278 745,57 ^b)	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	130 686,40–588 088,80 ^a (155 232,17–464 015,66 ^b)	
	Erwachsene		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	230 104,20–686 945,40 ^a (217 549,14–649 285,76 ^b)	

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patien (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
humanplasma- tisches Faktor- VIII-Präparat (Immunate Stim Plus)	Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII) aller Altersgruppen		-
	Alter < 6 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	33 906,24–198 864,27 ^a (63 252,40–143 079,82 ^b)	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	66 797,44–349 919,79 ^a (95 386,55–283 112,00 ^b)	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	132 576,18–596 592,81 ^a (157 623,07–471 345,39 ^b)	
	Erwachsene		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	233 279,86–696 788,97 ^a (220 875,47–659 578,78 ^b)	

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patien (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
humanplasma- tisches Faktor- VIII-Präparat (Octanate)	Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII) aller Altersgruppen		-
	Alter < 6 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	35 685,00–209 061,03 ^a (66 420,05–150 287,72 ^b)	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	70 247,60–367 959,93 ^a (100 191,81–297 209,40 ^b)	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	139 374,02–627 183,09 ^a (165 491,31–494 788,72 ^b)	
	Erwachsene		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	245 306,62–732 554,49 ^a (231 911,36–692 368,04 ^b)	

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patien (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
humanplasma- tisches Faktor- VIII-Präparat (Fanhdi)	Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII) aller Altersgruppen		In der Lauer-Taxe sind keine Preisinforma- tionen verfügbar.
	Alter < 6 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	keine Angabe des pU	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	keine Angabe des pU	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	keine Angabe des pU	
	Erwachsene		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	keine Angabe des pU	

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patien (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
humanplasma- tisches Faktor- VIII-Präparat (Haemate)	Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII) aller Altersgruppen		-
	Alter < 6 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	36 983,08–216 855,00 ^a (68 873,74–155 806,33 ^b)	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	72 844,98–381 597,09 ^a (103 870,88–308 250,98 ^b)	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	144 570,00–650 565,00 ^a (171 624,07–513 191,36 ^b)	
	Erwachsene		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	254 398,06–759 832,47 ^a (240 497,80–718 131,74 ^b)	

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patien (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
humanplasma- tisches Faktor- VIII-Präparat (Optivate)	Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII) aller Altersgruppen		Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde vom pU für Kinder unter 6 Jahren nicht die korrekte Dosierung laut Fachinformation [27] zugrunde gelegt. Rabatte nach §130a SGB V wurden abgezogen.
	Alter < 6 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	28 439,42–165 600,36 ^a (47 533,20–71 299,80 ^b)	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	55 760,10–291 899,64 ^a (84 200,13–249 240,51 ^b)	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	110 400,24–496 801,08 ^a (138 840,27–414 840,87 ^b)	
	Erwachsene		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	194 599,76–580 441,23 ^a (194 600,37–580 441,23 ^b)	

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patien (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
humanplasma- tisches Faktor- VIII-Präparat (Voncento)	Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII) aller Altersgruppen		-
	Alter < 6 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	72 844,98–216 855,00 ^a (68 873,74–204 940,38 ^b)	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	72 844,98–433 710,00 ^a (136 626,92–308 250,98 ^b)	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	144 570,00–650 565,00 ^a (205 500,66–513 191,36 ^b)	
	Erwachsene		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	289 140,00–759 832,47 ^a (273 253,84–718 131,74 ^b)	

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patien (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
humanplasma- tisches Faktor- VIII-Präparat (Wilate)	Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII) aller Altersgruppen		Bei der Berechnung der Jahrestherapie- kosten wurden vom pU die Packungsgrößen 450 IE und 900 IE nicht berücksichtigt.
	Alter < 6 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	69 757,16–207 597,03 ^a (59 475,72–176 746,31 ^b)	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	69 757,16–415 194,06 ^a (117 830,87–265 959,88 ^b)	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	138 398,02–622 791,09 ^a (177 306,59–491 335,50 ^b)	
	Erwachsene		
	davon: Bedarfstherapie (Schweregrad leicht + mittelschwer)	individuell verschieden	
	Prophylaxe (Schweregrad schwer)	276 796,04–727 426,83 ^a (235 661,75–658 355,95 ^b)	
a: Angaben des pU b: Berechnung auf Grundlage der Angaben in Modul 3 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.

„Personal: Die Behandlung muss unter der Aufsicht eines in der Behandlung der Hämophilie erfahrenen Arztes erfolgen.

„Patienten: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nuwiq® bei zuvor unbehandelten Patienten ist bisher noch nicht belegt.

„Kontraindikation: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

„Dosierung: Die Dosierung ist bei Erwachsenen und Kindern gleich; allerdings können bei Kindern kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen notwendig sein. Für Kinder unter 2 Jahren liegen keine Daten vor.

Die Dosis und Dauer der Substitutionstherapie richtet sich nach dem Schweregrad des Faktor-VIII-Mangels, dem Ort und Ausmaß der Blutung und dem klinischen Zustand des Patienten.

Übliche Dosen zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A sind 20 bis 40 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht in Abständen von 2 bis 3 Tagen. In manchen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

„Kontrollen: Im Laufe der Behandlung ist es ratsam, eine angemessene Kontrolle des Faktor-VIII-Spiegels durchzuführen.

Weitere Überwachungsmaßnahmen oder anderweitig zu berücksichtigende Faktoren betreffen:

- *Die mögliche Bildung von Inhibitoren (Hemmkörpern),*
- *Das Risiko ZVK-assoziierten Komplikationen, einschließlich lokaler Infektionen, wenn ein zentraler Venenkatheter (ZVK) erforderlich ist,*
- *Den Natriumgehalt bei Patienten mit natriumkontrollierter Diät.*

Wenn ein zentraler Venenkatheter (ZVK) erforderlich ist, sollte das Risiko ZVK-assoziierten Komplikationen, einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Thrombose an der Katheterstelle berücksichtigt werden.

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von Nuwiq® den Namen und die Chargennummer des Produkts zu dokumentieren, damit jederzeit ein Zusammenhang zwischen Patient und der Produktcharge hergestellt werden kann.

Wenn Überempfindlichkeitssymptome auftreten, sollten die Patienten angewiesen werden, das Arzneimittel sofort abzusetzen und ihren Arzt zu kontaktieren. Im Falle eines Schocks sind die medizinischen Standards für die Behandlung von Schockzuständen zu befolgen.

Art der Anwendung: *Zur intravenösen Anwendung. Es wird empfohlen, nicht mehr als 4 ml pro Minute zu verabreichen.*

Wechselwirkungen: *Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Nuwiq® durchgeführt.*

Schwangerschaft und Stillzeit: *Es liegen keine Erfahrungen über die Anwendung von Nuwiq® bei Schwangeren und stillenden Müttern vor. Es liegen keine Daten zur Fertilität vor.*

Inkompatibilitäten: *Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.*

Es dürfen nur die mitgelieferten Infusionssets verwendet werden, da Therapieversagen als Folge einer Adsorption von humanem Gerinnungsfaktor VIII an der inneren Oberfläche mancher Infusionssets auftreten kann.

Haltbarkeit: *2 Jahre. Nach Rekonstitution wurde die chemische und physikalische Stabilität bei Lagerung bei Raumtemperatur für 24 Stunden nachgewiesen.*

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das gebrauchsfertige Arzneimittel sofort nach Rekonstitution verwendet werden. Die rekonstituierte Lösung ist bei Raumtemperatur aufzubewahren. Nach der Rekonstitution nicht kühlen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung: *Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C). Nicht einfrieren. Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um das Produkt vor Licht zu schützen.“*

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]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 19.11.2014 [Zugriff: 08.12.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO_2014-06-19_iK-2014-11-19.pdf.
3. Octapharma. Clinical study to investigate the pharmacokinetics, efficacy, safety and immunogenicity of a recombinant FVIII in patients with severe hemophilia A: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.12.2013 [Zugriff: 14.07.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00989196>.
4. Octapharma. Clinical study to investigate the pharmacokinetics, efficacy, safety and immunogenicity of a recombinant FVIII in patients with severe hemophilia A: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.12.2013 [Zugriff: 14.07.2014]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00989196>.
5. Octapharma. Clinical study to investigate the pharmacokinetics, efficacy, safety and immunogenicity of human-cl rhFVIII in previously treated patients with severe haemophilia A [online]. In: ISRCTN Registry 03.02.2009 [Zugriff: 16.09.2014]. URL: <http://isrctn.org/ISRCTN87293301>.
6. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products [online]. 21.07.2011 [Zugriff: 10.12.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109692.pdf.
7. Octapharma. Prospective clinical study in children with severe haemophilia A to investigate clinical efficacy, immunogenicity, pharmacokinetics, and safety of human-cl rhFVIII [online]. In: ISRCTN Registry. 03.01.2012 [Zugriff: 16.09.2014]. URL: <http://isrctn.org/ISRCTN71212110>.
8. Octapharma. Clinical study to investigate the long-term safety and efficacy of human cell line recombinant Factor VIII (human-cl rhFVIII) in previously treated patients with severe haemophilia A [online]. In: ISRCTN Registry. 04.01.2012 [Zugriff: 16.09.2014]. URL: <http://isrctn.org/ISRCTN90038418>.
9. Octapharma. Efficacy and safety study of human-cl rhFVIII in PTPs with severe hemophilia A: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.03.2013 [Zugriff: 14.07.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01125813>.
10. Octapharma. Efficacy and safety study of human-cl rhFVIII in PTPs with severe hemophilia A: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.03.2013 [Zugriff: 14.07.2014]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01125813>.

11. Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *J Thromb Haemost* 2012; 10(3): 359-367.
12. Baxter Healthcare. Prophylaxis study of recombinant factor VIII manufactured protein-free (rAHF-PFM) in patients with hemophilia A: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.10.2012 [Zugriff: 11.12.2014]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00243386>.
13. Baxter Healthcare. Prophylaxis study of recombinant factor VIII manufactured protein-free (rAHF-PFM) in patients with hemophilia A: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.10.2012 [Zugriff: 11.12.2014]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00243386>.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.1. Köln: IQWiG; 2013. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bewertung und Auswertung von Studien bei seltenen Erkrankungen: Rapid Report; Auftrag MB13-01 [online]. 05.09.2014 [Zugriff: 14.10.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 241). URL: https://www.iqwig.de/download/MB13-01_Rapid-Report_Studien-bei-seltenen-Erkrankungen.pdf.
16. Powell J, Martinowitz U, Windyga J, Di Minno G, Hellmann A, Pabinger I et al. Efficacy and safety of prophylaxis with once-weekly BAY 79-4980 compared with thrice-weekly rFVIII-FS in haemophilia A patients: a randomised, active-controlled, double-blind study. *Thromb Haemost* 2012; 108(5): 913-922.
17. Peerlinck K, Arnout J, Gilles JG, Saint-Remy JM, Vermynen J. A higher than expected incidence of factor VIII inhibitors in multitransfused haemophilia A patients treated with an intermediate purity pasteurized factor VIII concentrate. *Thromb Haemost* 1993; 69(2): 115-118.
18. Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, Lissitchkov T, Goranov S, Gercheva L et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). *J Thromb Haemost* 2013; 11(6): 1119-1127.
19. Fondazione Angelo Bianchi Bonomi. Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers (SIPPET): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.08.2011 [Zugriff: 16.12.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01064284>.
20. Octapharma. Nuwiq 1000 I.E.: Fachinformation [online]. 07.2014 [Zugriff: 16.12.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

21. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten [online]. 01.2011 [Zugriff: 18.12.2014]. URL: http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Querschnittsleitlinie_Gesamtdokument-deutsch_07032011.pdf.
22. Hemophilia of Georgia. Protocols for the treatment of hemophilia and von Willebrand disease [online]. 2008 [Zugriff: 05.02.2015]. URL: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1137.pdf>.
23. Paul-Ehrlich-Institut. Dokumente zum Deutschen Hämophileregister (DHR): Berichte nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG); Angaben zu Personen mit angeborenen Hämostasestörungen der Jahre 2008 bis 2013 [online]. 10.12.2014 [Zugriff: 18.12.2014]. URL: http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/dhr-deutsches-haemophileregister/deutsches-haemophileregister-dhr-tabellen-abbildungen-tfg21-2008-2013.zip?__blob=publicationFile&v=7.
24. Bundesversicherungsamt. Erläuterungen zur Festlegung von Morbiditätsgruppen, Zuordnungsalgorithmus, Regressionsverfahren und Berechnungsverfahren für das Ausgleichsjahr 2014 [online]. 30.09.2013 [Zugriff: 18.12.2014]. URL: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/AJ_2014/Festlegung_Klassifikation_AJ2014.zip.
25. Novo Nordisk. NovoEight: Fachinformation [online]. 11.2013 [Zugriff: 02.04.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. Baxter. ADVATE: Fachinformation [online]. 12.2013 [Zugriff: 26.02.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. Nordic Pharma, Bio Products Laboratory. Optivate 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E.: Fachinformation [online]. 06.2012 [Zugriff: 26.02.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. Statistisches Bundesamt. Datenbankabfrage: Tabellen Code 12411-0005; Bevölkerung; Deutschland; Stichtag 2008-2012, Altersjahre unter 1 Jahr - 85 Jahre und mehr [online]. In: Genesis-Online. [Zugriff: 08.09.2014]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
29. Ballesteros P. Die Hämophilie im morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich. Hämostaseologie 2010; 30(Suppl 1): S65-S69.
30. Hesse J, Haschberger B, Heiden M, Seitz R, Schramm W. Neue Daten aus dem Deutschen Hämophileregister. Hämostaseologie 2013; 33(Suppl 1): S15-S21.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Turoctocog alfa: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-04 [online]. 10.04.2014 [Zugriff: 23.04.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 218). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-04_Turoctocog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
32. Bayer. KOGENATE Bayer 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 02.2014 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

33. Bayer Pharma. Helixate NexGen 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation [online]. 02.2014 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
34. Baxter. Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 250: Fachinformation [online]. 04.2009 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
35. Pfizer. ReFacto AF 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E./ 2000 I.E./ 3000 I.E Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation [online]. 04.2014 [Zugriff: 18.12.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
36. CSL Behring. Beriate 250/500/1000/2000: Fachinformation [online]. 05.2014 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
37. Intersero. Faktor VIII SDH Intersero: Fachinformation [online]. 06.2014 [Zugriff: 21.11.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
38. Grifols. Fanhdi 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./1500 I.E.: Fachinformation [online]. 10.2014 [Zugriff: 21.11.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
39. CSL Behring. Haemate P 250/500/1000: Fachinformation [online]. 01.2014 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
40. Biotest. Haemoctin SDH 250/500/1000: Fachinformation [online]. 12.2014 [Zugriff: 26.01.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
41. Baxter. IMMUNATE STIM plus 250 I.E./500 I.E./1000 I.E. Immuno: Fachinformation [online]. 07.2012 [Zugriff: 26.02.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
42. Octapharma. OCTANATE 250/500/1000: Fachinformation [online]. 07.2014 [Zugriff: 21.11.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
43. CSL Behring. Voncento 250 I.E./600 I.E.: Fachinformation [online]. 11.2014 [Zugriff: 21.11.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
44. Octapharma. Wilate 500/1000: Fachinformation [online]. 08.2014 [Zugriff: 26.01.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
45. Baxter. FEIBA NF 500 E/1000E: Fachinformation [online]. 02.2014 [Zugriff: 21.03.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
46. Novo Nordisk. NovoSeven 1mg/2mg/5mg/8mg: Fachinformation [online]. 12.2013 [Zugriff: 25.04.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
47. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2009 [online]. 24.01.2011 [Zugriff: 18.12.2014]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermaesse5239003099004.pdf?__blob=publicationFile.

48. World Health Organization. The WHO child growth standards: boys percentiles [online]. [Zugriff: 18.12.2014]. URL: http://www.who.int/childgrowth/standards/chts_boys_p.pdf?ua=1.
49. Octapharma. Wilate 450/900: Fachinformation [online]. 11.2010 [Zugriff: 02.12.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
50. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg); Gliederungsmerkmale: Jahre "2013", Deutschland, Alter "Unter 1 Jahr bis 75 Jahre und älter", Geschlecht "Männlich" [online]. In: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 05.11.2014 [Zugriff: 28.01.2015]. URL: <https://www.gbe-bund.de>.
51. Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 28.01.2015]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/BJNR021470980.html>.
52. European Medicines Agency. Nuwiq: European public assessment report [online]. 22.05.2014 [Zugriff: 21.01.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002813/WC500179342.pdf.
53. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Turoctocog alfa [online]. 03.07.2014 [Zugriff: 30.12.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2026/2014-07-03_AM-RL-XII_Turoctocog%20alfa_2014-01-15-D-092_BAnz.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 „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 Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e. V.	nein	nein / nein	ja / nein	nein / nein	ja	ja

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?