

IQWiG-Berichte – Nr. 658

Rurioctocog alfa pegol (Hämophilie A) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A18-32
Version: 1.0
Stand: 13.08.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Rurioctocog alfa pegol (Hämophilie A) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

16.05.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-32

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Bernd Pöttsch, Universitätsklinikum Bonn, 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 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Sascha Abbas
- Judith Gibbert
- Charlotte Guddat
- Tatjana Hermanns
- Petra Kohlepp
- Min Ripoll
- Volker Vervölgyi
- Natalia Wolfram

Schlagwörter: Rurioctocog alfa pegol, Hämophilie A, Adoleszent, Erwachsener, Nutzenbewertung

Keywords: Rurioctocog alfa pegol, Hemophilia A, Adolescent, Adult, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung.....	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellung	5
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	5
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	6
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	6
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	7
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	8
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	8
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	8
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	8
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	9
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	9
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	9
2.7.2.3.2 Studienpool	11
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	11
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	11
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	11
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	11
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	12
2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	12

2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	12
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	12
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	12
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	12
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	13
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	13
3	Kosten der Therapie	14
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	14
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	14
3.1.3	Patienten in der GKV-Zielpopulation	14
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	15
3.2.1	Behandlungsdauer	16
3.2.2	Verbrauch	16
3.2.3	Kosten.....	16
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	17
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	17
3.2.6	Versorgungsanteile	17
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	18
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	19
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	19
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	19
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	20
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	21
5	Literatur	23
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Rurioctocog alfa pegol.....	3
Tabelle 3: Rurioctocog alfa pegol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	4
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Rurioctocog alfa pegol.....	5
Tabelle 5: Rurioctocog alfa pegol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 6: Rurioctocog alfa pegol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	19
Tabelle 7: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation	20
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	21

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IE	Internationale Einheit
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Rurioctocog alfa pegol gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.05.2018 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 zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

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.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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 der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU 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 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 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 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (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 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ 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	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen 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 Rurioctocog alfa pegol gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.05.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Rurioctocog alfa pegol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel).

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Rurioctocog alfa pegol

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel).	rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate^b
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 des pU: Efmoroctocog alfa G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen den rekombinanten Blutgerinnungsfaktor Efmoroctocog alfa aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die prophylaktische Behandlung gilt eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten. Für die Beurteilung der anlassbezogenen Behandlung ist eine Studiendauer von mindestens 50 Expositionstagen zu gewährleisten.

Ergebnisse

Der pU identifiziert keine randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Rurioctocog alfa pegol mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weder zur Prophylaxe noch zur anlassbezogenen Behandlung. Bei der Suche nach nicht randomisierten direkt vergleichenden Studien sowie weiteren Untersuchungen mit Rurioctocog alfa pegol identifiziert der pU zwar 2 Studien (Studie 261201 und Studie 261204), zieht sie jedoch nicht für den Nachweis des

Zusatznutzens heran. Beide Studien sind zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Zusammenfassend gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Rurioctocog alfa pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Rurioctocog alfa pegol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel).	rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate^b	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 des pU: Efmorocog 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 Rurioctocog alfa pegol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel).

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Rurioctocog alfa pegol

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel).	rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate^b
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 des pU: Efmoroctocog alfa G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen den rekombinanten Blutgerinnungsfaktor Efmoroctocog alfa aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die prophylaktische Behandlung gilt eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten. Für die Beurteilung der anlassbezogenen Behandlung ist eine Studiendauer von mindestens 50 Expositionstagen zu gewährleisten.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Rurioctocog alfa pegol (Stand zum 07.03.2018)
- bibliografische Recherchen zu Rurioctocog alfa pegol (letzte Suche am 03.05.2018)
- Suchen in Studienregistern zu Rurioctocog alfa pegol (letzte Suche am 07.03.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Rurioctocog alfa pegol (letzte Suche am 24.05.2018)

Aus seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von Rurioctocog alfa pegol mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weder zur Prophylaxe noch zur anlassbezogenen Behandlung. Auch durch die Vollständigkeitsprüfung wurde keine direkt vergleichende RCT identifiziert.

In seinem Dossier sucht der pU nach nicht randomisierten direkt vergleichenden Studien sowie weiteren Untersuchungen mit Rurioctocog alfa pegol. Er identifiziert dabei für Rurioctocog alfa pegol 2 Studien:

- Studie 261201 [3]: offene Studie bei vorbehandelten männlichen Patienten mit schwerer Hämophilie A zum Vergleich der Bedarfsbehandlung versus der prophylaktischen Behandlung mit Rurioctocog alfa pegol
- Studie 261204 [4]: 1-armige Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Rurioctocog alfa pegol bei vorbehandelten männlichen Patienten mit schwerer Hämophilie A, die sich einem operativen oder anderen invasiven Eingriff unterziehen

Beide Studien sind dem pU folgend zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Dementsprechend zieht auch der pU selbst diese Studien nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran (siehe Abschnitt 2.7.2.7).

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Rurioctocog alfa pegol vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Rurioctocog alfa pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Rurioctocog alfa pegol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Rurioctocog alfa pegol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel).	rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate^b	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 des pU: Efmoroctocog alfa G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Der pU gibt an, dass er keinen Zusatznutzen beansprucht.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Der G-BA benennt rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate als zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU wählt den rekombinanten Blutgerinnungsfaktor Efmoroctocog alfa als eine der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Alternativen aus. Damit folgt der pU der Festlegung des G-BA.

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist, ob Rurioctocog alfa pegol bei Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A durch kongenitalem Faktor-VIII-Mangel wirksam und sicher in der Prophylaxe und Behandlung von Blutungen ist. Dabei sollen die Ergebnisse für Rurioctocog alfa pegol hinsichtlich der klinischen, hämostatischen Wirksamkeit, der Sicherheit sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität dargestellt werden, die entsprechend den Vorgaben der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) für die Zulassung in den relevanten Studien ermittelt wurden. In seinen Ausführungen zur Fragestellung beschreibt der pU ausführlich die Vorgaben der EMA für die Zulassungsstudien mit Faktor-VIII-Präparaten. Der Wirkstoff Efmoroctocog alfa wird vom pU als geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie gesehen.

Der Fragestellung des pU wird nur in Teilen gefolgt. In seiner Fragestellung bezieht sich der pU stark auf die Vorgaben der Zulassungsbehörden. Diese sind für das vorliegende Verfahren der Nutzenbewertung jedoch nicht maßgeblich. Das Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Bewertung des Zusatznutzens von Rurioctocog alfa pegol gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die vom pU vorgelegten Studien müssen daher geeignet sein, die Fragestellung der Nutzenbewertung zu beantworten.

Die Patientenrelevanz der vom pU in der Fragestellung genannten Endpunkte wird nicht kommentiert, da der pU keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Rurioctocog alfa pegol vorlegt.

Einschlusskriterien

Der pU unterteilt die Einschlusskriterien für die Selektion von Studien mit der Intervention Rurioctocog alfa pegol nach Studientyp. Er definiert seine Einschlusskriterien dabei für RCTs (Selektion 1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Selektion 2) und weitere klinische

Studien ab Phase 2 (Selektion 3). Die Selektion 1 und 2 schränkt der pU auf die von ihm benannte zweckmäßige Vergleichstherapie Efmoroctocog alfa ein. Für die weiteren Untersuchungen (Selektion 3) erfolgt keine Einschränkung bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den pU.

Die vom pU festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien sind grundsätzlich dazu geeignet, RCTs und nicht randomisierte vergleichende Studien mit der vom pU gewählten Vergleichstherapie Efmoroctocog alfa (Selektion 1 und 2 des pU) beziehungsweise andere Studien mit Rurioctocog alfa pegol (Selektion 3 des pU) zu identifizieren. Der pU definiert jedoch keine Mindeststudiendauer. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird für die prophylaktische Behandlung eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten und für die Beurteilung der anlassbezogenen Behandlung eine Studiendauer von mindestens 50 Expositionstagen als adäquat gesehen. Zudem recherchiert der pU für die weiteren Untersuchungen (Selektion 3) nicht nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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 A (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 Rurioctocog alfa pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten vorlegt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 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 keine 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 relevanten Studien zu Rurioctocog alfa pegol identifiziert.

Nicht randomisierte vergleichende Studien

Der pU hat für Rurioctocog alfa pegol ähnliche Recherchen für den direkten Vergleich auf Basis von RCTs und nicht randomisierte vergleichende Studien durchgeführt. Lediglich in Embase verwendet der pU zusätzlich einen Studienfilter. Die Prüfung der Recherchen ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten, für nicht randomisierte vergleichende Studien ergaben sich keine weiteren Mängel.

Der pU identifiziert keine nicht randomisierten vergleichenden Studien. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet.

Weitere Untersuchungen

Der pU hat für Rurioctocog alfa pegol ähnliche Recherchen für den direkten Vergleich auf Basis von RCTs und die weiteren Untersuchungen durchgeführt. Die Prüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten. Der pU selektiert das Rechercheergebnis auf klinische Interventionsstudien zu Rurioctocog alfa pegol ab Phase II. Er stellt die Ergebnisse der 2 identifizierten und für die Zulassung herangezogenen Studien dar, beansprucht auf Basis dieser Studien jedoch keinen Zusatznutzen, da sie keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit wurde verzichtet.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Direkter Vergleich

Der pU identifiziert keine randomisierten oder nicht randomisierten direkt vergleichenden Studien zu Rurioctocog alfa pegol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Weitere Untersuchungen

Der pU legt die Ergebnisse von 2 Zulassungsstudien 261201 und 261204 vor. Er gibt dabei an, dass die Studien nicht für den Nachweis des Zusatznutzens geeignet sind. Diese Einschätzung ist sachgerecht (siehe Abschnitt 2.7.2.7).

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Dossier des pU wurden keine RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Rurioctocog alfa pegol herangezogen.

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 auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Rurioctocog alfa pegol 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 Rurioctocog alfa pegol herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

In Abschnitt 4.3.2.3.2 des Dossiers stellt der pU die Ergebnisse der Zulassungsstudien zu Rurioctocog alfa pegol dar, zieht diese jedoch explizit nicht für den Nachweis eines Zusatznutzens heran. Es handelt sich dabei um die Studien 261201 und 261204. Die Studie 261201 ist eine offene Studie bei vorbehandelten männlichen Patienten mit schwerer Hämophilie A zum Vergleich der Bedarfsbehandlung versus der prophylaktischen Behandlung mit Rurioctocog alfa pegol. Zusätzlich erfolgte im Rahmen der Studie in einer Teilpopulation eine reine pharmakokinetische Analyse von Rurioctocog alfa pegol im Vergleich zu Octocog alfa. Die Studie 261204 ist eine 1-armige Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Rurioctocog alfa pegol bei vorbehandelten männlichen Patienten mit schwerer Hämophilie A, die sich einem operativen oder anderen invasiven Eingriff unterziehen.

Dem pU folgend sind die vorgelegten Daten zum Nachweis des Zusatznutzens von Rurioctocog alfa pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Die Ergebnisse zu weiteren Untersuchungen werden daher nicht kommentiert.

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 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU gibt an, dass keine Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt wurden.

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 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU legt keine Daten zum Nachweis des Zusatznutzens vor. In den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3 des Dossiers gibt er an, dass er keinen Zusatznutzen beansprucht.

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 auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Rurioctocog alfa pegol herangezogen.

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

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Rurioctocog alfa pegol herangezogen. Der pU stellt unter weiteren Untersuchungen Ergebnisse der aus seiner Sicht relevanten Zulassungsstudien zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Rurioctocog alfa pegol dar (siehe Abschnitt 2.7.2.7), zieht diese jedoch nicht für den Nachweis eines Zusatznutzens heran. Die vorgelegten Daten sind zum Nachweis des Zusatznutzens von Rurioctocog alfa pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

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

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU legt keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Hämophilie A stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Rurioctocog alfa pegol als Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren und Erwachsene mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) [5].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Dadurch, dass die Faktor-VIII-Präparate intervenös verabreicht werden, sieht der pU den hohen medizinischen Bedarf an neuen Therapieoptionen mit geringerer Applikationsfrequenz. Rurioctocog alfa pegol wird alle 3 bis 4 Tage verabreicht, während die Applikationsfrequenz für die meisten Faktor-VIII-Präparate alle 2 bis 3 Tage ist.

3.1.3 Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation auf die Bewertungen des IQWiG und entsprechende Beschlüsse des G-BA zu Turoctocog alfa, Simoctocog alfa, Efmoroctocog alfa und Lonoctocog alfa im Indikationsgebiet Hämophilie A [6-11]. Die dort ermittelte Spanne der Patientenzahl basierte für die Untergrenze auf den Angaben des Deutschen Hämophilieregisters zur Anzahl der gemeldeten substitutionsbedürftigen Patienten mit Hämophilie A aus dem Jahr 2010 [9] und für die Obergrenze auf den Daten des morbiditätsadjustierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA) des Ausgleichsjahres 2014 [12] zur Anzahl der GKV-Patienten mit Hämophilie A.

Davon ausgehend legt der pU eine Spanne von 3190 bis 3585 GKV-Patienten für alle Altersgruppen zugrunde. Dadurch, dass das Anwendungsgebiet sich auf das Alter ab 12 Jahren einschränkt, wird diese Spanne um die Altersgruppen von 0 bis < 6 Jahre und von 6 bis < 12 Jahre reduziert. Die Unterteilung der Zielpopulation nach Alter und Schweregrad erfolgt gemäß den entsprechenden Bewertungen des IQWiG (siehe Tabelle 7 in Abschnitt 4.3) [9]. Der pU gibt 2842 bis 3194 GKV-Patienten in der Zielpopulation für das Alter ab 12 Jahren an.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU sind nachvollziehbar und in der Größenordnung plausibel.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU berechnet leicht steigende Patientenzahlen, da bei Annahme einer stabilen Inzidenzrate dem zu erwartenden Bevölkerungsrückgang eine aktuell verringerte Sterberate von Hämophilie-A-Patienten entgegensteht [13].

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Der pU beansprucht keinen Zusatznutzen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird kein Zusatznutzen abgeleitet.

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

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

Der G-BA hat rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate für die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Laut pU ist Efmoroctocog alfa das einzige Faktor-VIII-Präparat, das aufgrund seiner verlängerten Halbwertszeit mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu vergleichen ist. Somit berechnet er die Jahrestherapiekosten ausschließlich für Efmoroctocog alfa (Elocta [14]). Für die folgenden rekombinanten Faktor-VIII-Präparate stellt der pU lediglich den Verbrauch und die Nettokosten des Arzneimittels pro Internationale Einheit dar, berechnet jedoch nicht daraus zusammenfassend die Jahrestherapiekosten: Octocog alfa (Advate [15], Helixate NexGen [16], Iblitas [17], Kogenate [18], Kovaltry [19], Rekombinante Antihämophilie Faktor [20]), Lonoctocog alfa (Afstyla [21]), Moroctocog alfa (ReFacto AF [22]), Simoctocog alfa (Nuwiq [23]), Turoctocog alfa (NovoEight [24]) sowie für humanplasmatische Faktor-VIII-Präparate (am Beispiel Fanhdi [25]).

Die Jahrestherapiekosten von Rurioctocog alfa pegol und Efmoroctocog alfa stellt der pU für die Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A dar. Zu den Kosten einer Bedarfsbehandlung bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Hämophilie A macht der pU keine Angaben. Dies ist nachvollziehbar, da sich die Therapie der leichten und mittelschweren Hämophilie A nach dem Verlauf der Erkrankung sowie aktuellen Laborparametern richtet und der Verbrauch patientenindividuell ist.

Der pU berechnet die Kosten gemäß den jeweiligen Fachinformationen für 2 verschiedene Altersgruppen (12 bis unter 18 Jahre und Erwachsene) und setzt Daten des Mikrozensus aus dem Jahr 2013 [26] für die Ermittlung der Durchschnittsgewichte dieser Altersgruppen an.

3.2.1 Behandlungsdauer

Rurioctocog alfa pegol wird gemäß Fachinformation [5] 2-mal wöchentlich im Abstand von 3 bis 4 Tagen verabreicht. Der pU rechnet mit einer Gabe von 2-mal wöchentlich und setzt 104 Behandlungstage pro Jahr an. Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Rurioctocog alfa pegol und Efmoroctocog alfa zur Prophylaxe von Blutungen sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [5,14].

Der pU weist darauf hin, dass bei Efmoroctocog alfa in einigen Fällen, insbesondere für Patienten unter 18 Jahren, höhere Dosierungen oder kürzere Dosierungsintervalle notwendig sein können [14].

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch an Faktor-VIII-Präparaten bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Hämophilie A richtet sich nach dem jeweiligen Bedarf und ist patientenindividuell verschieden. Aus diesem Grund ermittelt der pU den theoretischen Verbrauch bei Patienten mit schwerer Hämophilie A für die prophylaktische Therapie gemäß den Fachinformationen von Rurioctocog alfa pegol [5] sowie den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie [14-25]. Die Dosierung richtet sich nach dem Körpergewicht des Patienten. Angaben hierzu gewinnt der pU aus dem Mikrozensus 2013 des Statistischen Bundesamtes [26]. Er gibt ein mittleres Körpergewicht für die männliche Bevölkerung pro Altersgruppe an (12 bis unter 18 Jahre: 61,7 kg und Erwachsene: 84,3 kg). Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

Der pU berechnet den Verbrauch pro Infusion bei prophylaktischer Therapie (angegeben als Internationale Einheit [IE]), außer für den Verbrauch bei den erwachsenen Patienten für Moroctocog alfa (ReFacto AF), korrekt einschließlich Verwurf, da Faktor-VIII-Präparate nach Rekonstitution nur maximal 24 Stunden aufbewahrt werden können. Den Verbrauch für Moroctocog alfa überschätzt der pU mit 2000 bis 4000 IE. Jedoch liegt der Verbrauch bei 1750 bis 3500 IE.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Rurioctocog alfa pegol und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2018 wieder. Die Angaben zu den Kosten von Rurioctocog alfa pegol, Efmoroctocog alfa, Octocog alfa (Advate, Helixate NexGen, Iblas, Kogenate, Kovaltry, Recombinante Antihaemophilie Faktor), Lonoctocog alfa, Moroctocog alfa, Simoctocog alfa, Turoctocog alfa und dem humanplasmatischen Faktor-VIII-Präparat am Beispiel Fanhdi gibt der pU korrekt wieder.

Der pU liefert für die humanplasmatischen Faktor-VIII-Präparate die Kosten für das Präparat Fanhdi. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar, zu deren Kosten der pU keine Angaben macht.

Da Faktor-VIII-Präparate überwiegend nicht über öffentliche Apotheken, sondern direkt von Krankenhäusern und Hämophiliezentren vertrieben werden, listet die Lauer-Taxe nicht alle für die Kostenbestimmung relevanten Informationen. Zudem unterliegen Faktor-VIII-Präparate nicht dem Geltungsbereich der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV). Deshalb hat der pU, entsprechend dem Vorgehen des G-BA im Beschluss zu Lonoctocog alfa [21], die Kosten pro Packung auf Basis des Direktvertriebs (Herstellerabgabepreis zuzüglich der Mehrwertsteuer von 19 %) ermittelt. Die vom pU angegebenen Kosten zu Rurioctocog alfa pegol und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie lassen sich anhand dieses Vorgehens und den Informationen der Lauer-Taxe nachvollziehen.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Gemäß den jeweiligen Fachinformationen von Rurioctocog alfa pegol [5] und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie [14-25] sind Bestimmungen des Faktor-VIII-Spiegels und der Hemmkörper erforderlich. Der pU berücksichtigt für Rurioctocog alfa pegol sowie die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Dieses Vorgehen ist plausibel, da in der Inanspruchnahme dieser Leistungen kein regelhafter Unterschied zwischen den verschiedenen Arzneimitteln besteht.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten für Rurioctocog alfa pegol mit 361 998,00 € bis 506 797,20 € (Alter ab 12 bis unter 18 Jahre) sowie 506 797,20 € bis 651 596,40 € (Erwachsene) pro Patient. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und diese Angaben sind plausibel.

Der G-BA hat 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 berechnet die Jahrestherapiekosten nur für Efmoroctocog alfa. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Efmoroctocog alfa entsprechen den Arzneimittelkosten und sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass eine genaue Abschätzung der Versorgungsanteile aufgrund der patientenindividuellen Therapiesituation nicht möglich sei. Er geht jedoch von einer gewissen Präferenz der Patienten mit Hämophilie A für Rurioctocog alfa pegol aus.

Der pU stellt die Kontraindikationen von Rurioctocog alfa pegol dar. Er gibt an, dass keine belastbaren Daten zu Therapieabbrüchen vorhanden sind.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation ist nachvollziehbar und in ihrer Größenordnung plausibel.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel Rurioctocog alfa pegol sind plausibel. Der G-BA hat 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 berechnet die Jahrestherapiekosten nur für Efmoroctocog alfa. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Efmoroctocog alfa sind plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel).

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Rurioctocog alfa pegol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel).	rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate^b	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 des pU: Efmoroctocog alfa G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 7: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patienten ^a	Kommentar
Rurioctocog alfa pegol	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel)	2842–3194	Die Angaben des pU sind nachvollziehbar und in der Größenordnung plausibel.
	davon:		
	Erwachsene	2646–2973	
	davon: Schweregrad leicht + mittelschwer	982–1103	
	Schweregrad schwer	1665–1870	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	196–221	
	davon: Schweregrad leicht + mittelschwer	64–71	
	Schweregrad schwer	133–149	
a: Angaben des pU. Abweichungen sind rundungsbedingt GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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 € ^a	Kommentar
Rurioctocog alfa pegol	Erwachsene	506 797,20–651 596,40	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel Rurioctocog alfa pegol sind plausibel.
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	361 998,00–506 797,20	
zweckmäßige Vergleichstherapie			
rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor-VIII-Präparate	Erwachsene	184 120,97–752 177,58 ^b	Der G-BA hat 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 berechnet die Jahrestherapiekosten nur für Efmoroctocog alfa. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Efmoroctocog alfa sind plausibel.
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	143 205,20–581 228,13 ^b	
a: Angaben des pU basierend auf den für die Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A vorgesehenen Therapieschemata der jeweiligen Fachinformationen. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten. b: Jahrestherapiekosten von Efmoroctocog alfa GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„In der aktuellen Fachinformation sind die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung genannt.

Die Behandlung mit Rurioctocog alfa pegol (Adynovi) soll unter Überwachung eines Arztes erfolgen, der mit der Behandlung von Hämophilie vertraut ist.

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi) bei zuvor unbehandelten Patienten liegen noch keine Daten vor.

Während der Behandlung soll zur Festlegung der zu verabreichenden Dosis und der Infusionshäufigkeit der FVIII-Spiegel bestimmt werden. Die berechnete Dosis muss evtl. bei unter- oder übergewichtigen Patienten angepasst werden. Insbesondere bei größeren operativen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der Therapie durch eine Gerinnungsanalyse (FVIII-Aktivität im Plasma) unerlässlich.

Im Zusammenhang mit Rurioctocog alfa pegol (Adynovi) sind allergische Reaktionen möglich. Patienten sind anzuweisen, bei Überempfindlichkeitssymptomen die Anwendung abzubrechen und ihren Arzt aufzusuchen. Patienten sind zu unterweisen, um die Überempfindlichkeitssymptome zu erkennen. Bei anaphylaktischem Schock ist eine Schocktherapie nach aktuellem medizinischem Standard durchzuführen.

Die Bildung neutralisierender Antikörper (Inhibitoren) gegen FVIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung. Das Risiko, Inhibitoren zu entwickeln, korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung sowie der Exposition gegenüber dem FVIII.

Bei zuvor behandelten Patienten mit mehr als 100 Expositionstagen und bekannter Inhibitorentwicklung wurde, nach Umstellung von einem rekombinanten FVIII-Produkt auf ein anderes, das Wiederauftreten von Inhibitoren beobachtet. Daher wird empfohlen Patienten nach Umstellung sorgfältig auf Inhibitoren zu testen.

Ganz allgemein sollten Patienten, die mit FVIII behandelt wurden, sorgfältig hinsichtlich der Entwicklung von Inhibitoren überwacht werden. Wenn der erwartete FVIII-Spiegel nicht erreicht wird oder die Blutung durch Verabreichung einer geeigneten Dosis nicht zu stillen ist, sollte der Patient auf FVIII-Hemmkörper hin untersucht werden. Bei hohen Inhibitorspiegeln kann die FVIII-Therapie unwirksam sein und es müssen andere Therapiemöglichkeiten in Betracht gezogen werden.

Bei bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren kann eine Substitutionstherapie mit FVIII das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.

Bei zentralvenösem Zugang ist auf Komplikationen wie lokale Infektionen, Bakteriämie und Katheterthrombose zu achten.

Es wird dringend empfohlen, jede Verabreichung von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi) zusammen mit dem Namen und der Chargennummer des Arzneimittels zu dokumentieren, um die Verbindung zwischen Patient und Charge herstellen zu können.

FVIII sollte während der Schwangerschaft und der Stillzeit nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden.

Die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von Rurioctocog alfa pegol sind in der Anlage II der SmPC hinterlegt“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

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]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, Bevan DH, Mant T, Shima M et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. Blood 2015; 126(9): 1078-1085.
4. Brand B, Gruppo R, Wynn TT, Griskevicius L, Lopez Fernandez MF, Chapman M et al. Efficacy and safety of pegylated full-length recombinant factor VIII with extended half-life for perioperative haemostasis in haemophilia A patients. Haemophilia 2016; 22(4): e251-e258.
5. Shire. Adynovi 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E., 2000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation. Wien: Baxalta Innovations; 2018.
6. 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]. 16.06.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2615/2016-06-16_AM-RL-XII_Efmoroctocog-alfa_D-195_BAnz.pdf.
7. 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; Simoctocog alfa [online]. 07.05.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2245/2015-05-07_AM-RL-XII_Simoctocog%20alfa_2014-11-15-D-140_BAnz.pdf.
8. 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; Efmoroctocog alfa [online]. 16.06.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2615/2016-06-16_AM-RL-XII_Efmoroctocog-alfa_D-195_BAnz.pdf.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Turoctocog alfa: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-04 [online]. 10.04.2014 (IQWiG-Berichte; Band 28). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-04_Turoctocog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Simoctocog alfa: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-41 [online]. 11.02.2015 (IQWiG-Berichte; Band 277). URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-710/2015-02-11_A14-41_Simoctocog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Efmoroctocog alfa: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-54 [online]. 30.03.2016 (IQWiG-Berichte; Band 376). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-54_Efmoroctocog%20alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
12. Novo Nordisk Pharma. Turoctocog alfa (NovoEight): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 A; Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII); zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 14.01.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-436/2014-01-14_Modul3A_Turoctocog%20alfa.pdf.
13. Schramm W, Rieger A. Morbidität und Mortalität der Hämophilie-Patienten in Deutschland: Update 2010/2011. Hämostaseologie 2012; 32(Suppl 1): S5-S11.
14. European Medicines Agency. Elocta: European public assessment report; product information [online]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003964/WC500198642.pdf.
15. Baxalta. ADVATE 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E./ 1500 I.E./2000 I.E./ 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation. Wien: Baxter; 2015.
16. Bayer. Helixate NexGen 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation. Berlin: Bayer Pharma; 2014.
17. Bayer. Iblias 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E./3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 02.2016 [Zugriff: 19.06.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
18. Bayer. KOGENATE Bayer 250 / 500 / 1000 / 2000 / 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation. Berlin: Bayer Pharma; 2016.
19. Bayer. Kovaltry 250 I.E. /500 I.E. /1000 I.E. /2000 I.E. /3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 11.2017 [Zugriff: 19.06.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
20. Baxalta. Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation. Unterschleißheim: Baxalta Deutschland; 2016.
21. CSL Behring. AFSTYLA 250 I.E. / 500 I.E. / 1000 I.E. / 1500 I.E. / 2000 I.E. / 2500 I.E. / 3000 I.E.: Fachinformation. Marburg: CSL Behring; 2017.

22. 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. Sandwich: Pfizer; 2016.

23. Octapharma. Nuwiq 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation. Stockholm: Octapharma; 2015.

24. Novo Nordisk. NovoEight: Fachinformation. Bagsværd: Novo Nordisk; 2015.

25. Grifols. Fanhdi 250 I. E./500 I. E./1000 I. E./1500 I. E: Fachinformation. Frankfurt: Grifols Deutschland; 2014.

26. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen: Männer; Ergebnisse des Mikrozensus 2013 [online]. [Zugriff: 19.06.2018]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/KoerpermasseMaenner.html>.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, 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 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	Frage 7
Pöttsch, Bernd	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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 bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

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 (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie 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 (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie 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 oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie 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?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, 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? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?