

IQWiG-Berichte – Nr. 376

**Efmoroctocog alfa –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A15-54
Version: 1.0
Stand: 30.03.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Efmoroctocog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

18.12.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-54

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Bernd Pöttsch, Universitätsklinikum Bonn

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Gregor Moritz
- Ulrich Grouven
- Thomas Kaiser
- Florina Kerekes
- Marco Knellingen
- Miriam Luhn
- Sarah Mostardt
- Katrin Nink

Schlagwörter: Efmoroctocog alfa, Hämophilie A, Nutzenbewertung

Keywords: Efmoroctocog alfa, Hemophilia A, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	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	9
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	10
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	10
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	10
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	10
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	12
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	12
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	13
2.7.2.3.2 Studienpool	16
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	16
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	16
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	16
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	16
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	17
2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	17

2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	17
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	17
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	17
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	18
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	18
3	Kosten der Therapie	19
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	19
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	19
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	19
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	19
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 A, Abschnitt 3.3).....	20
3.2.1	Behandlungsdauer	21
3.2.2	Verbrauch	21
3.2.3	Kosten.....	21
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	22
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	22
3.2.6	Versorgungsanteile	23
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	23
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	24
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	24
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	24
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	25
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27
5	Literatur	29
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen).....	34

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Efmoroctocog alfa – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
Tabelle 3: Efmoroctocog alfa – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
Tabelle 4: Efmoroctocog alfa – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	24
Tabelle 5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	25
Tabelle 6: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	26

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-PreisV	Arzneimittel-Preisverordnung
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
I.E.	Internationale Einheit
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

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 Efmoctocog alfa gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 18.12.2015 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.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

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 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 Efmoroctocog alfa gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 18.12.2015 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Efmoroctocog 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 folgt bei seiner Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wurde bezüglich 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 legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Direkter Vergleich

Aus seiner Informationsbeschaffung identifizierte der pU keine randomisierte oder nicht randomisierte direkt vergleichende Studie zum Vergleich von Efmoroctocog alfa mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weder zur Prophylaxe noch zur anlassbezogenen Behandlung.

Weitere Untersuchungen

Aufgrund des Fehlens vergleichender Studien führt der pU einen nicht adjustierten historischen Vergleich zur Ableitung des Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch, allerdings nur zur prophylaktischen Behandlung. Der Studienpool des pU zum Nachweis des Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa umfasst insgesamt 8 Studien, 1 Studie zu Efmoroctocog alfa und 7 Studien zur Vergleichstherapie.

Der vorgelegte nicht adjustierte historische Vergleich ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa nicht geeignet, da er auf einem unvollständigen Studienpool basiert und zudem inhaltlich inadäquat ist.

Zum einen setzt der pU seine eigene Fragestellung für die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht um, da er die Einschlusskriterien hinsichtlich der Population (nur Patienten ab 12 Jahren mit moderater bis schwerer Hämophilie) und der Vergleichstherapie (nur rekombinante Faktor-VIII-Präparate) einschränkt. Der pU beschränkt seine Analysen zudem auf die beiden Endpunkte annualisierte Blutungsepisoden und Verbrauch an Faktor-VIII-Präparaten. Für die Nutzenbewertung sind jedoch grundsätzlich alle verfügbaren Ergebnisse aus den Endpunkt-kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse heranzuziehen.

Zum anderen ist die Informationsbeschaffung für die zweckmäßige Vergleichstherapie fehlerhaft und dadurch unvollständig: Die bibliografische Recherche und die Selektion sind ungeeignet, die Studienregisterrecherche fehlt gänzlich. Bereits mit einer orientierenden Recherche lassen sich mehrere Studien identifizieren, die für die Fragestellung des pU potenziell relevant sind.

Zusammenfassung

Insgesamt legt der pU keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Efmoroctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Zusatznutzen von Efmoroctocog alfa ist nicht belegt.

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 Efmoroctocog alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa.

Tabelle 2: Efmoroctocog 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 oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate	Zusatznutzen nicht belegt
<p>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. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Efmoroctocog 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 folgt bei seiner Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wurde bezüglich 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 Efmoroctocog alfa (Stand zum 01.10.2015)
- bibliografische Recherchen zu Efmoroctocog alfa (letzte Suche am 12.10.2015)
- Suche in Studienregistern zu Efmoroctocog alfa (letzte Suche am 01.10.2015)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 12.10.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Efmoroctocog alfa (letzte Suche am 18.01.2016)
- orientierende Recherche zu Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für den nicht adjustierten historischen Vergleich (letzte Suche am 03.02.2016)

Direkter Vergleich

Aus seiner Informationsbeschaffung identifizierte der pU keine randomisierte oder nicht randomisierte direkt vergleichende Studie zum Vergleich von Efmoroctocog alfa mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weder zur Prophylaxe noch zur anlassbezogenen Behandlung. Auch durch die Vollständigkeitsprüfung wurde keine direkt vergleichende Studie identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Aufgrund des Fehlens vergleichender Studien führt der pU einen nicht adjustierten historischen Vergleich zur Ableitung des Zusatznutzens von Efmoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch, allerdings nur zur prophylaktischen Behandlung. Der Studienpool des pU umfasst insgesamt 8 Studien, 1 zu Efmoctocog alfa (Studie 997HA301 [3]) und 7 zur Vergleichstherapie (Tarantino 2004 [4], Shapiro 2007 [5], Valentin 2012 [6], Recht 2009 [7], Lentz 2013 [8], Tiede 2013 [9] sowie Pollmann 2007 [10]).

Der vorgelegte nicht adjustierte historische Vergleich ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Efmoctocog alfa nicht geeignet, da er auf einem unvollständigen Studienpool basiert und zudem inhaltlich inadäquat ist. Dies ist wie folgt begründet:

- Inhaltlich unvollständige Bearbeitung der Fragestellung: Der pU schränkt die Einschlusskriterien für die Suche nach Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich der Population (nur Patienten ab 12 Jahren mit moderater bis schwerer Hämophilie) und der Vergleichstherapie (nur rekombinante Faktor-VIII-Präparate) ein. Er setzt damit seine eigene Fragestellung aufseiten der Vergleichstherapie inhaltlich unvollständig um und die Kriterien sind nicht geeignet, um einen für die Fragestellung vollständigen Studienpool zu identifizieren (siehe Abschnitt 2.7.2.1). Der pU beschränkt seine Analysen zudem auf die beiden Endpunkte annualisierte Blutungsepisoden und Verbrauch an Faktor-VIII-Präparaten. Für die Nutzenbewertung sind jedoch grundsätzlich alle verfügbaren Ergebnisse aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse heranzuziehen.
- Unvollständige und fehlerhafte Recherche nach Studien mit der Vergleichstherapie: Der pU hat zum einen die in den Dossievorlagen geforderte Suche in Studienregistern zu Studien mit der Vergleichstherapie nicht durchgeführt. Die vom pU durchgeführte bibliografische Recherche zu Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist zum anderen aufgrund zahlreicher Mängel nicht geeignet, einen vollständigen Studienpool sicherzustellen (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1). Mit der vom pU dokumentierten Suchstrategie kann beispielsweise eine von ihm als relevant angegebene Publikation (Shapiro 2007 [5]) gar nicht identifiziert werden. Durch eine orientierende Recherche wurden zusätzliche potenziell relevante Studien zu rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten (Collins 2010 [11] und Powell 2012 [12]) identifiziert, die der pU in seiner Analyse nicht berücksichtigt hat.
- Studienselektion inadäquat: Der pU schloss im Rahmen seiner Studienselektion mehrere Referenzen potenziell relevanter Studien sowohl zu Efmoctocog alfa als auch zu rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten aus seinem Studienpool aus, auf die jedoch alle seine Einschlusskriterien zuträfen. Für Efmoctocog alfa schloss der pU zwar seine Zulassungsstudie 997HA301 [3] ein, nicht aber seine Extensionsstudie 8HA01EXT [13]. Für rekombinante Faktor-VIII-Präparate schloss der pU beispielsweise die SPINART-Studie [14], die POTTER-Studie [15] und Parra Lopez 2015 [16] aus.

Inkonsistente Angaben im Dossier

Ergänzend ist anzumerken, dass das vom pU vorgelegte Dossier in großen Teilen inkonsistent ist. Dies betrifft insbesondere die von der Fragestellung abweichende Formulierung der Ein- und Ausschlusskriterien für die Identifikation von Studien zur Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.7.2.1) sowie die Angaben zu den verwendeten Selektionskriterien. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass sich der pU zur Ableitung des Zusatznutzens von Efmoctocog alfa in Modul 4 A letztlich auf Auswertungen aus einem bisher unveröffentlichten Manuskript (Iorio [17]) stützt. Die dort enthaltene Analyse erfüllt jedoch nicht die inhaltlichen Anforderungen der frühen Nutzenbewertung. Die vom pU in seinen weiteren Untersuchungen bearbeitete Fragestellung, der Umfang des aus der Informationsbeschaffung resultierenden Studienpools sowie die zur Ableitung des Zusatznutzens von Efmoctocog alfa herangezogenen Ergebnisse zu lediglich 2 vom pU als patientenrelevant aufgefassten Nutzenendpunkten sind identisch zu Darstellungen in Iorio; Auswertungen beispielsweise zu Nebenwirkungen fehlen im Manuskript wie auch im Dossier. Entsprechende Daten hätten dem pU jedoch aus den identifizierten Primärpublikationen zu den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bzw. den Studienberichten zu Efmoctocog alfa vorgelegen.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Efmoctocog alfa vorgelegt. Damit ist der Zusatznutzen von Efmoctocog 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 des Zusatznutzens von Efmoctocog alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Efmoctocog 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 oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate	Zusatznutzen nicht belegt
<p>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. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für Efmoroctocog alfa einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

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 Bewertung des Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa 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 pU benennt rekombinant hergestellte Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dies entspricht 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 es, den Zusatznutzen von Efmoroctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate) zur Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor-VIII-Mangel) zu bewerten.

Der Fragestellung des pU wird weitgehend gefolgt. Der pU macht in seiner Fragestellung jedoch keine Angaben zu den für die Bewertung relevanten Endpunkten. Dies bleibt ohne weitere Konsequenz, da keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorlagen.

Einschlusskriterien

In Modul 4 A (Abschnitt 4.2.2) benennt der pU Kriterien für die Auswahl relevanter Studien. Hierbei legt er unterschiedliche Kriterien für die Auswahl direkt vergleichender Studien (Tabelle 4-6) und für die Suche nach Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für den historischen Vergleich (Tabelle 4-7) fest. Die Einschlusskriterien für die zweckmäßige Vergleichstherapie entsprechen dadurch nicht der Fragestellung des pU. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Die Festlegungen der Fragestellung sind grundsätzlich für alle Studien, auch für die Vergleichstherapie, anzuwenden. Die Abweichungen werden im Folgenden getrennt nach Einschlusskriterien für die Suche nach direkt vergleichenden Studien mit Efmoroctocog alfa sowie nach Studien zur Vergleichstherapie für den historischen Vergleich erläutert. Insgesamt sind die Einschlusskriterien für die Suche nach Studien zur Vergleichstherapie aufgrund der Einschränkungen bei der Population, der Vergleichstherapie sowie der Endpunkte nicht geeignet, einen für die Fragestellung vollständigen Studienpool zu identifizieren.

Einschlusskriterien für die Suche nach Studien mit Efmoctocog alfa (direkter Vergleich)***Population***

Der pU benennt Patienten mit schwerer Hämophilie A als relevante Patientenpopulation. Die Zulassung von Efmoctocog alfa umfasst die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A unabhängig vom zugrunde liegenden Krankheitsschweregrad [18]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde keine Beschränkung auf Patienten mit schwerer Hämophilie A vorgenommen.

Einschlusskriterien für die Suche nach Studien mit der Vergleichstherapie für den historischen Vergleich***Population***

Der pU benennt abweichend von seiner Fragestellung vorbehandelte Patienten im Alter von 12 bis 65 Jahren mit schwerer oder moderat schwerer Hämophilie A als relevante Patientenpopulation. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt.

Die Zulassung von Efmoctocog alfa umfasst die Behandlung von Patienten mit Hämophilie A unabhängig vom zugrunde liegenden Krankheitsschweregrad, Alter oder Vorbehandlungsstatus [18]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde keine Eingrenzung der Patientenpopulation hinsichtlich Alter, Krankheitsschweregrad oder Vorbehandlungsstatus vorgenommen. In Modul 4 A präsentiert der pU selbst Ergebnisse zu Kindern unter 12 Jahren aus seiner pädiatrischen Zulassungsstudie 8HA2PED [19], die er jedoch nicht für die Ableitung des Zusatznutzens heranzieht. Das Ergebnis einer systematischen Übersichtsarbeit hat darüber hinaus gezeigt, dass auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Daten zu Kindern aus mehreren abgeschlossenen Studien vorliegen [20].

Intervention

Der pU definiert abweichend von seiner Fragestellung eine prophylaktische Behandlung mit rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten als relevante Intervention und schließt damit Faktorpräparate aus, die aus humanem Plasma gewonnen werden. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt.

Durch die vom pU vorgenommene Beschränkung auf rekombinante Faktor-VIII-Präparate wird die in seiner Fragestellung getroffene Festlegung, den Zusatznutzen von Efmoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie rekombinanter oder aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate abzuleiten, inhaltlich unvollständig umgesetzt. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind sowohl rekombinante als auch aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate relevant. Zudem umfasst die Zulassung von Efmoctocog alfa neben der Prophylaxe auch die Behandlung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A [18]. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind sowohl Daten zur Prophylaxe als auch zur anlassbezogenen Behandlung mit Faktor-VIII-Präparaten relevant.

Endpunkte

Der pU benennt ausschließlich „annualisierte Blutungsepisoden“ sowie „Verbrauch des Faktor-VIII-Präparates“ als relevante Endpunkte. Beide Endpunkte fasst der pU als patientenrelevant auf.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind grundsätzlich alle verfügbaren Ergebnisse aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse relevant, um patientenrelevante Effekte zum Nutzen und insbesondere auch zum Schaden von Efmoroctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abschätzen zu können.

Eine weitere Prüfung der Patientenrelevanz der vom pU eingeschlossenen Endpunkte wurde nicht vorgenommen, da keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorlagen.

Studiendauer

Der pU legt abweichend von seinen Kriterien für die Suche nach vergleichenden Studien 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 [21]. Da Efmoroctocog 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 ist zudem eine Studiendauer von mindestens 50 Expositionstagen zu gewährleisten.

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 Efmoroctocog 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 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

Abweichend von der Dossievorlage hat der pU die Ergebnisse der Informationsbeschaffung zu Efmoroctocog alfa nicht in dem dafür vorgesehen Abschnitt zu RCT (Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1), sondern in Abschnitt 4.3.2.3.1 des Dossiers unter der Überschrift weitere Untersuchungen dargestellt.

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 RCT 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 RCT durch.

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

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT 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 Studien zu Efmoroctocog alfa identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Die Ergebnisse der Informationsbeschaffung hat der pU in Abschnitt 4.3.2.3.1 des Dossiers dargestellt.

Wie in Abschnitt 2.7.2.1 dargestellt, sind bereits die vom pU festgelegten Einschlusskriterien zur Identifikation von Studien zur Vergleichstherapie nicht geeignet, um die Fragestellung inhaltlich vollständig zu bearbeiten. Dennoch werden nachfolgend die Schritte der Recherche und der Studienselktion durch den pU näher beschrieben und kommentiert. Dabei ist weder die Recherche noch die Studienselktion des pU geeignet, um einen vollständigen Studienpool zu identifizieren.

Studienliste des pU

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

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen nicht adjustierten historischen Vergleich hat der pU eine bibliografische Recherche nach Studien mit rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten (inklusive Efmoroctocog alfa) durchgeführt.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Recherche weist zahlreiche Mängel auf, im Folgenden werden die wichtigsten aufgeführt:

Es ist fraglich, ob die Suche in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. Der pU hat die Suche mit zahlreichen AND-Verknüpfungen stark eingeschränkt (z. B. Schweregrad der Erkrankung, Therapiestrategien). Unter anderem hat er auch nach Endpunkten gesucht (Modul 4 A, Anhang 4-A1, Suche in OvidSP, Zeile 6-7). Das Cochrane Handbuch [22] verweist hierzu auf den allgemeinen Aufbau einer Suchstrategie: 1) Suchbegriffe zur Population 2) Suchbegriffe zur Intervention 3) Suchbegriffe zum Studientyp (z. B. Studienfilter für RCT). Bei der Anwendung der vom pU dokumentierten Suchstrategie ließ sich eine von ihm als relevant angegebene Publikation [5] nicht identifizieren.

Die Darstellung der bibliografischen Recherche genügt nicht den Anforderungen, die in den Dossievorlagen beschrieben sind. Die Dokumentation der Suchstrategien erfolgte nicht separat für jede Datenbank. Zudem wurden ergänzende Schritte der Informationsbeschaffung nicht ausreichend transparent dargestellt (z. B. eine Suche im Volltext). Eine Überprüfung war somit nicht zuverlässig möglich.

Suche in Studienregistern

Der pU hat die in den Dossievorlagen geforderte Suche in Studienregistern zu Studien mit rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten nicht durchgeführt.

Studienselektion

In Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.3.1.2 beschreibt der pU, dass er bei seiner bibliografischen Suche nach relevanten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die Suche in einem bisher unveröffentlichten Manuskript von Iorio [17] zurückgegriffen habe, die im September 2014 durchgeführt wurde. Für die Erstellung seines Dossiers habe er eine Aktualisierung dieser Suche durchgeführt. Die Dokumentation der Ergebnisse aus dieser Suche fände sich in

einem in Modul 5 hinterlegten Dokument. Dabei decken sich die Ergebnisse des hierzu in Modul 5 beigefügten Flowcharts weitgehend mit denen in Modul 4 A, Abbildung 4-5.

Die Einschlusskriterien hinsichtlich Population dieser vom pU in Modul 5 beschriebenen Suche weichen jedoch von den in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.2) benannten Einschlusskriterien für Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für weitere Untersuchungen ab. Zusätzlich zu den in Modul 4 A, Tabelle 4-7 aufgeführten Kriterien (vorbehandelte Patienten im Alter von 12 bis 65 Jahre mit schwerer oder mittelschwerer Hämophilie A) sollten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nur dann für die weiteren Untersuchungen herangezogen werden, sofern die Patienten im Zeitraum von 12 Monaten vor Einschluss in die jeweilige Studie eine vergleichbare Häufigkeit von Blutungen aufwiesen wie das Patientenkollektiv in Studie 997HA301 zu Efmoroctocog alfa. Angaben zu den Patientencharakteristika in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.3.2.1 zeigen jedoch, dass der pU durchaus auch solche Studien in seine weiteren Untersuchungen eingeschlossen hat, für die keine Informationen zur Häufigkeit von Blutungen vor Studieneinschluss vorlagen. Insgesamt bleibt daher unklar, welche genauen Einschlusskriterien der pU angelegt hat. Bereits die in Abschnitt 2.7.2.1 vorgenommenen Einschränkungen führten dazu, dass die Kriterien nicht geeignet waren, einen vollständigen Studienpool für die vorliegende Fragestellung zu identifizieren.

Eine Sichtung der vom pU identifizierten Referenzen ergab außerdem, dass er potenziell relevante Studien aus seinem Studienpool ausgeschlossen hat, auf die alle Einschlusskriterien zuträfen, auch die von ihm eingeschränkten Kriterien (siehe Abschnitt 2.7.2.1). Auf der Ebene des Titel- / Abstractscreenings schließt er beispielsweise die SPINART-Studie aus [14], in der eine prophylaktische gegenüber einer anlassbezogenen Behandlung mit Octocog alfa bei vorbehandelten Jugendlichen und Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A im Alter von 12 bis 50 Jahre über einen Zeitraum von 12 Monaten untersucht wurde. Auf der Ebene des Volltextscreenings schließt der pU die POTTER-Studie [15] und Parra Lopez 2015 [16] aus, in denen jeweils eine prophylaktische Behandlung mit Octocog alfa beziehungsweise Moroctocog alfa bei vorbehandelten Jugendlichen und Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A im Alter ab 12 Jahre über eine ausreichend lange Beobachtungsdauer von etwa 4 bis 5 Jahren untersucht wurde. In einer eigenen orientierenden Recherche wurden außerdem die Studien Collins 2010 [11] und Powell 2012 [12] identifiziert, in denen Jugendliche und Erwachsene mit schwerer Hämophilie A prophylaktisch mit Octocog alfa über einen ausreichend langen Zeitraum von mindestens 6 Monaten behandelt wurden und die für einen historischen Vergleich zur vorliegenden Fragestellung relevant wären.

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) des Dossiers.

Direkter Vergleich

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

Weitere Untersuchungen

In Ermangelung direkt vergleichender Studien hat der pU einen nicht adjustierten historischen Vergleich vorgelegt. Der Studienpool des pU zum Nachweis des Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa umfasst 1 unkontrollierte Studie zu Efmoroctocog alfa, Studie 997HA301. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie identifizierte er insgesamt 7 aus seiner Sicht relevante Studien: Tarantino 2004, Shapiro 2007, Valentino 2012, Recht 2009, Lentz 2013, Tiede 2013 sowie Pollmann 2007. Da der vorgelegte historische Vergleich auf einem unvollständigen Studienpool basiert und zudem inhaltlich inadäquat 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 2.3 und 2.7.2.3.1).

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Dossier des pU wurden keine RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Efmorocotocog alfa 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 randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Efmoroctocog 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 Efmoroctocog alfa herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Die unter weitere Untersuchungen vorgelegten Studien sind insgesamt für die Bewertung des Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht relevant. Eine ausführliche Kommentierung erfolgt in den Abschnitten 2.3 und 2.7.2.3.1.

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 bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm eingeschlossenen Studien und den von ihm durchgeführten nicht adjustierten historischen Vergleich. Die vorgelegten weiteren Untersuchungen sind jedoch unvollständig (siehe Abschnitte 2.3 und 2.7.2.3.1) und somit für die Bewertung des Zusatznutzens von Efmoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht relevant. 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 A (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. Da die Informationsbeschaffung unvollständig ist (siehe Abschnitte 2.3 und 2.7.2.3.1), sind diese weiteren Untersuchungen zur Ableitung eines Zusatznutzens von Efmoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht relevant.

Insgesamt beansprucht der pU für Efmoctocog alfa einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Die Einschätzung des pU wird nicht geteilt.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

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

Die Angaben des pU zur Begründung für die Vorlage weiterer Untersuchungen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers.

Der pU begründet den Einschluss weiterer Untersuchungen damit, dass keine Daten aus direkt vergleichenden Studien zu Efmoroctocog alfa im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlägen. Für Efmoroctocog alfa lägen ausschließlich einarmige, nicht vergleichende Zulassungsstudien vor, sodass weder ein direkter noch ein adjustierter indirekter Vergleich möglich sei. Aus diesem Grund beabsichtigt der pU, den Zusatznutzen von Efmoroctocog alfa auf Basis eines nicht adjustierten historischen Vergleichs abzuleiten.

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 präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten und beschreibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.4) warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte entfällt, da keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorliegen.

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 der pU korrekt gemäß der Zulassung von Efmoctocog alfa als Kinder und Erwachsene mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) [18].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass bei Patienten mit Hämophilie A ein therapeutischer Bedarf besteht, da sie insbesondere bei schwerer Erkrankung unter einer reduzierten Lebenserwartung, Gelenkschäden, einer Verminderung der Lebensqualität und dem Auftreten von Hemmkörpern gegen den substituierten Faktor-VIII leiden. Die Vorteile von Efmoctocog alfa liegen dem pU zufolge in einer verlängerten Halbwertszeit, wodurch eine effizientere und besser durchführbare Prophylaxe von Blutungen ermöglicht würde insbesondere bei Patienten mit schlechtem Venenstatus und solchen, die sich das Faktor-VIII-Präparat nicht selbst injizieren können.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf die Bewertungen des IQWiG zu Turoctocog alfa (A14-04) [23] und Simoctocog alfa (A14-41) [24] sowie die entsprechenden Beschlüsse des G-BA [25,26]. Diese Patientenzahlen wurden auf Basis der Angaben des Deutschen Hämophilieregisters aus dem Jahr 2010 [27] und den Zahlen des morbiditätsadjustierten Risikostrukturausgleichs für das Jahr 2014 [28] ermittelt.

Die in den Beschlüssen des G-BA angegebene Anzahl von 3190 bis 3585 Patienten insgesamt und die vom IQWiG berechneten Größen der nach Schweregrad und Alter unterteilten Subgruppen (siehe Tabelle 5 in Abschnitt 4.3) legt der pU auch hier zugrunde. Er begründet sein Vorgehen mit der Transparenz und besseren Vergleichbarkeit dieser Angaben gegenüber der von ihm zusätzlich auf Basis der Angaben für das Jahr 2012 des Deutschen Hämophilieregisters [29] und der World Federation of Hemophilia [30] ermittelten Größe der GKV-Zielpopulation von 3075 bis 3385 Patienten.

Bewertung des Vorgehens des pU

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

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU erwartet eine gleichbleibende Prävalenz und Inzidenz der Hämophilie A in den nächsten 5 Jahren. Auf Basis der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes [31] ermittelt er die Patientenzahlen für das Jahr 2020 unter Annahme einer konstanten Prävalenzrate.

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 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 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: Octocog alfa (Advate [32], Kogenate [33], Helixate NexGen [34], Recombinate Antihämophilie Faktor [35]), Moroctocog alfa (ReFacto AF [36]), Turoctocog alfa (NovoEight [37]) und Simoctocog alfa (Nuwiq [38]) sowie die Kosten für folgende humanplasmatische Faktor-VIII-Präparate: Beriate [39], Faktor VIII SDH Intersero [40], Haemate P [41], Haemoctin [42], Immunate Stim Plus [43], Octanate [44], Optivate [45], Voncento [46] und Wilate [47].

Der pU liefert keine Angaben zu den Kosten des humanplasmatischen Faktor-VIII-Präparats Fanhdi [48], für das keine Preisinformationen in der Lauer-Taxe verfügbar sind. Die Angaben zu Behandlungsdauer und Verbrauch von Fanhdi entsprechen denen der anderen humanplasmatischen Faktor-VIII-Präparate.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Efmoroctocog alfa und den zweckmäßigen Vergleichstherapien beziehen sich auf die für die Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A vorgesehenen Therapieschemata der Zulassung von Efmoroctocog alfa [18] sowie der jeweiligen Fachinformationen der anderen Präparate [32-48]. Der pU weist die Angaben separat für die entsprechenden Altersgruppen (unter 6 Jahre, 6 bis unter 12 Jahre, 12 bis unter 18 Jahre und Erwachsene) aus.

Angaben zu den Kosten der Bedarfsbehandlung macht der pU nicht. Dies ist nachvollziehbar, da das Therapieschema bei der Behandlung von Patienten mit inhibitorischen Antikörpern abhängig vom Verlauf der Erkrankung sowie von Laborparametern und daher individuell verschieden ist.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Efmoctocog alfa und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie [32-48] sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Angaben zur Prophylaxe von Blutungen der SmPC von Efmoctocog alfa [18] und den Fachinformationen der anderen Präparate [32-48].

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 Zulassung von Efmoctocog alfa [18] und der Fachinformationen der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapien [32-48]. Die Dosierung richtet sich nach dem Körpergewicht des Patienten. Angaben hierzu gewinnt der pU aus dem Mikrozensus 2013 des Statistischen Bundesamtes [49]. Er gibt ein mittleres Körpergewicht für die männliche Bevölkerung pro Altersgruppe an (unter 6 Jahre: 15 kg, 6 bis unter 12 Jahre: 32,4 kg, 12 bis unter 18 Jahre: 61,7 kg und Erwachsene: 84,3 kg). Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

Der Verbrauch pro Injektion und Patient bei prophylaktischer Therapie (angegeben als Internationale Einheit, I.E) von Efmoctocog alfa und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vom pU korrekt dargestellt.

3.2.3 Kosten

Efmoctocog alfa ist mit Stand vom 01.01.2016 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Die Angaben des pU zu den Kosten von Efmoctocog alfa geben korrekt diesen Stand wieder.

Die Angaben zu den Kosten von Octocog alfa (Advate, Kogenate, Helixate NexGen, Recombinate Antihämophilie Faktor), Moroctocog alfa, Turoctocog alfa und den humanplasmatischen Faktor-VIII-Präparaten Beriate, Faktor VIII SDH Intersero, Haemate P, Haemoctin, Immunate Stim Plus, Octanate, Optivate, Voncento und Wilate sind ebenfalls nachvollziehbar. Der pU gibt keinen Stand der Abfrage in der Lauer-Taxe an. Bei Prüfung der Kostenangaben mit dem Abfragedatum 01.01.2016 ergeben 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 [50]) bestimmt, obwohl Faktor-VIII-Präparate nach § 1 AMPreisV nicht deren Geltungsbereich unterliegen. Sofern in der Lauer-Taxe kein Apothekeneinkaufspreis ausgewiesen ist, hat der pU die Kosten auf Basis des Herstellerabgabepreises ermittelt. Da Turoctocog alfa (NovoEight), Octocog alfa (Kogenate) und Moroctocog alfa (ReFacto AF) laut Lauer-Taxe nicht über den Großhandel beziehbar sind, sind für diese Präparate die Großhandelszuschläge

nach § 2 AMPreisV nicht zu berücksichtigen. Von den ermittelten Kosten werden der Apothekenrabatt (1,77 €) sowie der Rabatt nach § 130a SGB V abgezogen.

Die vom pU für Simoctocog alfa angegebenen Kosten lassen sich nicht anhand der Lauer-Taxe und der AMPreisV nachvollziehen.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Laut Zulassung von Efmoroctocog alfa [18] und den jeweiligen Fachinformationen der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie [32-48] sind Bestimmungen des Faktor-VIII-Spiegels und der Hemmkörper erforderlich. Der pU berücksichtigt für Efmoroctocog alfa 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 Efmoroctocog alfa mit 59 522,29 € bis 197 120,44 € (Alter unter 6 Jahre), 117 949,11 € bis 437 764,15 € (Alter 6 bis unter 12 Jahre), 204 993,72 € bis 825 228,38 € (Alter 12 bis unter 18 Jahre) sowie 261 940,84 € bis 1 064 747,86 € (Erwachsene) pro Patient und Jahr. Diese Angaben sind plausibel.

Die Jahrestherapiekosten für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie finden sich in Tabelle 6 in Abschnitt 4.4.

Für Simoctocog alfa sind die Angaben anhand der Lauer-Taxe und der AMPreisV nicht nachvollziehbar. Daher werden die Jahrestherapiekosten unter Berücksichtigung folgender Faktoren neu berechnet: Berücksichtigung der minimalen und maximalen Verbrauchsangaben und Behandlungstage pro Jahr laut Fachinformation [38] 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: 01.01.2016) sowie der AMPreisV, Abzug des Apothekenrabatts und der Rabatte nach § 130a SGB V, Berücksichtigung von Verwurf sowie keine Berücksichtigung von zusätzlichen GKV-Leistungen. Es ergeben sich Kosten von

- 64 870,49 € bis 146 801,76 € (Alter unter 6 Jahre, Angabe des pU: 78 985,05 € bis 179 616,76 €),
- 97 867,84 € bis 290 230,87 € (Alter 6 bis unter 12 Jahre, Angabe des pU: 119 744,50 € bis 351 631,90 €),
- 161 614,11 € bis 477 583,64 € (Alter 12 bis unter 18 Jahre, Angabe des pU: 196 195,68 € bis 580 985,42 €) sowie
- 226 484,60 € bis 670 508,78 € (Erwachsene, Angabe des pU: 275 180,72 € bis 814 139,75 €) pro Patient und Jahr.

Für die anderen Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind die Angaben zu den Jahrestherapiekosten in der Größenordnung plausibel und nachvollziehbar. Es ist allerdings darauf hinzuweisen, dass sich für die humanplasmatischen Präparate eine geringere Untergrenze der Jahrestherapiekosten bei Patienten unter 6 Jahren ergibt, wenn hier das Präparat Optivate angesetzt wird (47 536,32 € pro Patienten, Angabe des pU: 62 320,64 €).

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass ein wesentlicher Anteil der Patienten mit Hämophilie A, die derzeit prophylaktisch oder bei Bedarf therapiert werden, Efmoroctocog alfa aufgrund der geringeren Anwendungshäufigkeit gegenüber der bisherigen Therapie bevorzugt.

Zu den Anteilen der Patienten, die aufgrund von Kontraindikationen nicht für eine Therapie mit Efmoroctocog alfa infrage kommen, sowie zu Therapieabbrüchen macht er keine Angaben.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

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

Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten pro Patient für Efmoroctocog alfa, Octocog alfa, Moroctocog alfa, Turoctocog alfa und humanplasmatische Präparate sind in der Größenordnung ebenfalls plausibel, wobei die untere Grenze der Jahrestherapiekosten für humanplasmatische Präparate bei Patienten unter 6 Jahren eine Überschätzung darstellt.

Für Simoctocog alfa sind die Angaben zu den Jahrestherapiekosten pro Patient nicht nachvollziehbar anhand der Lauer-Taxe sowie der AMPPreisV. Einer Neuberechnung zufolge sind die Jahrestherapiekosten pro Patient deutlich geringer.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel).

Efmoroctocog alfa kann bei allen Altersgruppen angewendet werden [18].

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 4 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 4: Efmoroctocog 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 oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate	Zusatznutzen nicht belegt
<p>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. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Efmoroctocog alfa	Kinder und Erwachsene mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel)	3190–3585	Die Angaben des pU sind nachvollziehbar und in der Größenordnung plausibel.
	davon:		
	Alter unter 6 Jahre	167–188 ^b	
	davon: Schweregrad leicht + mittelschwer	54–61	
	Schweregrad schwer	113–127	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre	181–203 ^b	
	davon: Schweregrad leicht + mittelschwer	59–66	
	Schweregrad schwer	122–137	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	197–220 ^b	
	davon: Schweregrad leicht + mittelschwer	64–71	
	Schweregrad schwer	133–149	
	Erwachsene	2647–2973 ^b	
davon: Schweregrad leicht + mittelschwer	982–1103		
Schweregrad schwer	1665–1870		
<p>a: Angaben des pU. Die Gesamtzahl der Patienten wurde den Beschlüssen des G-BA zu Turoctocog alfa und Simoctocog alfa entnommen [25,26]. Für die Aufteilung auf die einzelnen Subgruppen wurden die entsprechenden Bewertungen des IQWiG zugrunde gelegt [23,24].</p> <p>b: Addition der Angaben im Dossier</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 6: 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
Efmorotocog alfa	Kinder und Erwachsene mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) davon:		Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung plausibel.
	Alter unter 6 Jahre	59 522,29–197 120,44	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre	117 949,11–437 764,15	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	204 993,72–825 228,38	
	Erwachsene	261 940,84–1 064 747,86	
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Octocog alfa	Alter unter 6 Jahre	76 753,14–228 730,11	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung plausibel.
	Alter 6 bis unter 12 Jahre	118 084,52–360 297,96	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	195 308,57–597 507,24	
	Erwachsene	273 656,84–825 919,79	
Morotocog alfa	Alter unter 6 Jahre	69 402,31–156 919,86	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung plausibel.
	Alter 6 bis unter 12 Jahre	104 613,24–310 781,09	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	172 996,01–515 929,39	
	Erwachsene	242 398,32–721 077,70	
Turoctocog alfa	Alter unter 6 Jahre	76 123,69–150 943,71	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung plausibel.
	Alter 6 bis unter 12 Jahre	150 943,71–300 583,75	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	189 657,40–488 937,47	
	Erwachsene	264 477,42–639 881,18	

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Simoctocog alfa	Alter unter 6 Jahre	78 985,05–179 616,76	Die Angaben sind nicht nachvollziehbar. Eigene Berechnungen ergeben Kosten von 64 870,49 € bis 146 801,76 € (Alter unter 6 Jahre), 97 867,84 € bis 290 230,87 € (Alter 6 bis unter 12 Jahre), 161 614,11 € bis 477 583,64 € (Alter 12 bis unter 18 Jahre) sowie 226 484,60 € bis 670 508,78 € (Erwachsene) pro Patient und Jahr.
	Alter 6 bis unter 12 Jahre	119 744,50–351 631,90	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	196 195,68–580 985,42	
	Erwachsene	275 180,72–814 139,75	
aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor-VIII	Alter unter 6 Jahre	62 320,64–209 317,04	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung plausibel, wobei die untere Grenze der Jahrestherapiekosten für humanplasmatische Präparate bei Patienten unter 6 Jahren eine Überschätzung darstellt. Eigene Berechnungen ergeben hierfür Kosten in Höhe von 47 536,32 € pro Patient und Jahr.
	Alter 6 bis unter 12 Jahre	84 208,11–314 818,72	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	138 848,90–524 135,76	
	Erwachsene	194 612,40–733 452,80	
<p>a: Angaben des pU basierend auf den für die Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A vorgesehenen Therapieschemata der jeweiligen Fachinformationen bzw. der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Efmoroctocog alfa. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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 weitere Anpassung präsentiert.

„Qualifikationen von Ärzten und Ärztinnen/Diagnostik“

Die Fachinformation von ELOCTA® empfiehlt, die Einleitung der Behandlung durch einen, im Anwendungsgebiet der Hämophilie erfahrenen, Arzt durchführen zu lassen.

Behandlungsdauer, Infrastruktur, Notfallmaßnahmen

Die Fachinformation von ELOCTA® enthält keine Angaben zu Anforderungen hinsichtlich Behandlungsdauer, Infrastruktur oder Notfallmaßnahmen.

Überwachungsmaßnahmen

Während der Behandlung mit ELOCTA® sollte der Faktor VIII Spiegel durch eine adäquate Methode (z. B. One-Stage Clotting oder Chromogenic Assay) bestimmt werden, sodass Dosis und Dosisfrequenz entsprechend angepasst werden können. Insbesondere während großer chirurgischer Eingriffe ist eine präzise Überwachung der Substitutionstherapie durch eine Koagulationsuntersuchung (z. B. durch Bestimmung der Faktor VIII Aktivität im Plasma) unerlässlich. Patientenindividuell kann das Ansprechen auf das Faktor VIII Präparat variieren, sodass Unterschiede in Halbwertszeit und Recovery (entspricht dem maximalen Anstieg der Aktivität im Patientenplasma nach Verabreichung von 1 I.E. Faktor VIII) resultieren.

Interaktionen

Entsprechend der Fachinformation von ELOCTA® sind keine Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln bekannt.

Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Es wurden bisher keine Studien durchgeführt, die die Kompatibilität von ELOCTA® und anderen Arzneimittel adressieren, aus diesem Grunde wird, gemäß Fachinformation, von der gleichzeitigen Einnahme anderer Arzneimittel abgeraten.“

5 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]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood* 2014; 123(3): 317-325.
4. Tarantino MD, Collins PW, Hay CR, Shapiro AD, Gruppo RA, Berntorp E et al. Clinical evaluation of an advanced category antihaemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia A. *Haemophilia* 2004; 10(5): 428-437.
5. Shapiro AD. Anti-hemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method (octocog-alpha; ADVATE) in the management of hemophilia A. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3(5): 555-565.
6. 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.
7. Recht M, Nemes L, Matysiak M, Manco-Johnson M, Lusher J, Smith M et al. Clinical evaluation of moroctocog alfa (AF-CC), a new generation of B-domain deleted recombinant factor VIII (BDDrFVIII) for treatment of haemophilia A: demonstration of safety, efficacy, and pharmacokinetic equivalence to full-length recombinant factor VIII. *Haemophilia* 2009; 15(4): 869-880.
8. Lentz SR, Misgav M, Ozelo M, Salek SZ, Veljkovic D, Recht M et al. Results from a large multinational clinical trial (guardian1) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in adolescent and adult patients with severe haemophilia A: safety and efficacy. *Haemophilia* 2013; 19(5): 691-697.
9. Tiede A, Knaub S, Oldenburg J, Bichler J. Consumption of FVIII concentrate during on-demand and prophylactic treatment with human-cl rhFVIII In prospective clinical studies in adult patients with severe hemophilia A [online]. In: 55th ASH Annual Meeting and Exposition; 07.-10.12.2013; New Orleans, USA. URL: <https://ash.confex.com/ash/2013/webprogram/Paper61138.html>.

10. Pollmann H, Externest D, Ganser A, Eifrig B, Kreuz W, Lenk H et al. Efficacy, safety and tolerability of recombinant factor VIII (REFACTO) in patients with haemophilia A: interim data from a postmarketing surveillance study in Germany and Austria. *Haemophilia* 2007; 13(2): 131-143.
11. Collins P, Faradji A, Morfini M, Enriquez MM, Schwartz L. Efficacy and safety of secondary prophylactic vs. on-demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia A: results from a 13-month crossover study. *J Thromb Haemost* 2010; 8(1): 83-89.
12. 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.
13. Biogen. Long-term safety and efficacy of rFVIII-Fc in the prevention and treatment of bleeding episodes in previously treated participants with hemophilia A (ASPIRE): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 14.01.2016 [Zugriff: 17.02.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01454739>.
14. 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.
15. Tagliaferri A, Feola G, Molinari AC, Santoro C, Rivolta GF, Cultrera DB et al. Benefits of prophylaxis versus on-demand treatment in adolescents and adults with severe haemophilia A: the POTTER study. *Thromb Haemost* 2015; 114(1): 35-45.
16. Parra Lopez R, Nemes L, Jimenez-Yuste V, Rusen L, Cid AR, Charnigo RJ et al. Prospective surveillance study of haemophilia A patients switching from moroctocog alfa or other factor VIII products to moroctocog alfa albumin-free cell culture (AF-CC) in usual care settings. *Thromb Haemost* 2015; 114(4): 676-684.
17. Iorio A, Krishnan S, Myrén KJ, Lethagen S, McCormick N, Yermakov S et al. Indirect comparisons of efficacy and factor consumption during routine prophylaxis with recombinant factor VIII Fc fusion protein and other recombinant factor VIII products [eingereichtes Manuskript]. 2015.
18. European Medicines Agency. Elocta: European public assessment report; product information [Deutsch] [online]. 10.12.2015 [Zugriff: 04.02.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003964/WC500198642.pdf.
19. Young G, Mahlangu J, Kulkarni R, Nolan B, Liesner R, Pasi J et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2015; 13(6): 967-977.

20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Therapie von Hämophilie-Patienten: Rapid Report; Auftrag A13-07 [online]. 28.05.2015 [Zugriff: 25.02.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 305). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-07_Rapid-Report_Therapie-von-Haemophilie-Patienten.pdf.
21. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products [online]. 12.05.2015 [Zugriff: 09.02.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187409.pdf.
22. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgings JPT, Green S (Ed.). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0. 20.03.2011 [Zugriff: 25.11.2014]. URL: http://handbook.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm.
23. 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 218). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-04_Turoctocog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
24. 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.iqwig.de/download/A14-41_Simoctocog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
25. 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. 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.
26. 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.
27. Hesse J, Haschberger B, Heiden M, Seitz R, Schramm W. Neue Daten aus dem Deutschen Hämophilieregister. Hamostaseologie 2013; 33(Suppl 1): S15-S21.
28. Bundesversicherungsamt. Erläuterungen zum Entwurf der Festlegung von Morbiditätsgruppen, Zuordnungsalgorithmus, Regressionsverfahren und Berechnungsverfahren für das Ausgleichsjahr 2014 [online]. 30.09.2013 [Zugriff: 04.02.2016]. URL: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/AJ_2014/Festlegung_Klassifikation_AJ2014.zip.

29. Deutsches Hämophileregister. Protokoll der 14. Sitzung des DHR-Ausschusses vom 24.02.2015 [online]. URL: http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/dhr-deutsches-haemophileregister/deutsches-haemophileregister-dhr-protokoll-ausschusssitzung-150224.pdf?__blob=publicationFile&v=1.
30. World Federation of Hemophilia. World Federation of Hemophilia report on the annual global survey 2012 [online]. 10.2013. URL: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1574.pdf>.
31. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung; Tabellenband [online]. 28.04.2015. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile.
32. Baxalta. ADVATE: Fachinformation [online]. 05.2015. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. Bayer. KOGENATE Bayer 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 02.2014. URL: <http://www.fachinfo.de>.
34. Bayer. Helixate NexGen 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 02.2014. URL: <http://www.fachinfo.de>.
35. Baxalta. Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000: Fachinformation [online]. 05.2015. URL: <http://www.fachinfo.de>.
36. Pfizer. ReFacto AF 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 10.2012. URL: <http://www.fachinfo.de>.
37. Novo Nordisk. NovoEight: Fachinformation [online]. 06.2015. URL: <http://www.fachinfo.de>.
38. Octapharma. Nuwiq 1000 I.E.: Fachinformation [online]. 07.2014. URL: <http://www.fachinfo.de>.
39. CSL Behring. Beriate 250/500/1000/2000: Fachinformation [online]. 04.2015. URL: <http://www.fachinfo.de>.
40. Intersero. Faktor VIII SDH Intersero: Fachinformation [online]. 06.2014. URL: <http://www.fachinfo.de>.
41. CSL Behring. Haemate P 250/500/1000: Fachinformation [online]. 04.2015. URL: <http://www.fachinfo.de>.
42. Biotest. Haemoctin SDH 250/500/1000: Fachinformation [online]. 12.2014. URL: <http://www.fachinfo.de>.
43. Baxalta. IMMUNATE 250 I.E./500 I.E./1000 I.E.: Fachinformation [online]. 05.2015. URL: <http://www.fachinfo.de>.

44. Octapharma. OCTANATE 250/500/1000: Fachinformation [online]. 04.2015. URL: <http://www.fachinfo.de>.
45. Nordic Pharma, Bio Products Laboratory. Optivate 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E.: Fachinformation [online]. 06.2012. URL: <http://www.fachinfo.de>.
46. CSL Behring. Voncento 250 I.E./600 I.E: Fachinformation [online]. 11.2014. URL: <http://www.fachinfo.de>.
47. Octapharma. Wilate 500/1000: Fachinformation [online]. 08.2014. URL: <http://www.fachinfo.de>.
48. Grifols. Fanhdi 250 I. E./500 I. E./1000 I. E./1500 I. E.: Fachinformation [online]. 10.2014 [Zugriff: 14.01.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
49. Statistisches Bundesamt. Datenbankabfrage; 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: Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 05.11.2014 [Zugriff: 11.01.2016]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
50. Bundesministerium der Justiz. Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) [online]. 27.03.2014. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/ampreisv/gesamt.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 Hämophilie- gesellschaft 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?