

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Efmoroctocog alfa (ELOCTA®)

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 01.01.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	7
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	8
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	9
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	18
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	5
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	5
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	5
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	7
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	8
Tabelle 1-8: Ergebnisse für annualisierte Blutungsepisoden	11
Tabelle 1-9: Ergebnisse für annualisierte Blutungsepisoden (Unterschied)	12
Tabelle 1-10: Ergebnisse wöchentlicher Faktor VIII Verbrauch (Unterschied)	13
Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	18
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	18
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	19
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	beziehungsweise
Fc	crystallisierbares Fragment
FcRn	neonataler Fc γ -Rezeptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Halbs.	Halbsatz
I.E.	Internationale Einheiten
Ig	Immunglobulin
inkl.	inklusive
Ltd.	Limited
rFVIIIIFc	Rekombinantes Faktor VIII Fusionsprotein (Efmoroctocog alfa)
SGB V	Sozialgesetzbuch V
Sobi	Swedish Orphan Biovitrum GmbH
Str.	Straße
VerfO	Verfahrensordnung
z. B.	zum Beispiel
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)
Anschrift:	Robert-Bosch-Str. 11B 63225 Langen

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Fabrizio Zucca
Position:	Patient Access Manager
Adresse:	Robert-Bosch-Str. 11B 63225 Langen
Telefon:	015116241164
Fax:	+49 6103 2026926
E-Mail:	Fabrizio.Zucca@Sobi.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Biogen Idec Ltd.
Anschrift:	Innovation House , 70 Norden Rd, Maidenhead, West Berkshire SL6 4AY, Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Efmoroctocog alfa
Handelsname:	ELOCTA®
ATC-Code:	B02BD02

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Efmoroctocog alfa ist ein rekombinant hergestellter Blutgerinnungsfaktor VIII (rFVIII_{FC}) für die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A. Efmoroctocog alfa wird zur Substitution des endogenen Faktor VIII eingesetzt, durch dessen Mangel das Krankheitsbild der Hämophilie A charakterisiert ist.

Das rekombinante Protein besteht aus einem B-Domänen deletierten Faktor VIII Protein, das kovalent an die Fc-Domäne eines Immunglobulin (Ig)G1-Moleküls gebunden ist, welches über eine Disulfidbrücke mit einem weiteren Fc-Fragment fusioniert ist.

Die Fc-Domäne des humanen IgG1-Moleküls, als Bestandteil des rFVIII_{FC}, bindet an den neonatalen Fcγ-Rezeptor (FcRn). Dieser Rezeptor wird lebenslang durch eine Vielzahl von Zelltypen (z. B. Endothelzellen) exprimiert und ist Teil eines natürlich vorkommenden Mechanismus, um Immunglobuline vor dem lysosomalen Abbau zu schützen.

Nach der Bindung der Fc-Domäne an den FcRn erfolgt die endosomale Aufnahme des Komplexes in die Zelle. Durch die Bindung an den Rezeptor kann Efmoroctocog alfa nach der pH-abhängigen Fusion der Endosomen mit der Zellmembran wieder extrazellulär in den Blutstrom freigesetzt werden. Dieser Mechanismus schützt das Molekül vor der Degradation und bewirkt eine deutliche Verlängerung der Halbwertszeit im Plasma gegenüber dem humanen Faktor VIII.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII Mangel). Efmoroctocog alfa kann bei allen Altersstufen angewandt werden.	19.11.2015	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	nicht zutreffend

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Hämophilie A	Rekombinante* oder aus humanem Plasma gewonnene** Blutgerinnungsfaktor VIII Präparate
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. *: Octocog alfa (ADVATE, KOGENATE [®] Bayer, Helixate [®] NexGen, Recombinate Antihämophilie Faktor), Moroctocog alfa (Refacto AF [®]), Turoctocog alfa (NovoEight [®]), Simoctocog alfa (Nuwiq) **: OCTANATE, Beriate [®] , Faktor VIII SDH Intersero, Haemoclin [®] SDH, Optivate [®] , Voncento, Wilate [®] , IMMUNATE STIM plus, Fanhdi [®] , Haemate [®] P		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

In der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) folgt die Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi) der Empfehlung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), die basierend auf § 6 Abs. 3 5. Kapitel Verfahrensordnung (VerfO) in den tragenden Gründen zum Beschluss für Simoctocog alfa und Turoctocog alfa, sowie in den Beschlüssen dargelegt wurde. So werden rekombinante und aus humanem Plasma hergestellte Blutgerinnungsfaktor VIII Präparate als die gegenwärtigen konventionellen (Standard-) Therapien in Deutschland angesehen und stellen somit die Gruppe der ZVT dar. Die als ZVT festgelegten Präparate und Wirkstoffe sind alle im Anwendungsgebiet, Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A, zugelassen. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kann bei Patienten mit Hämophilie A nicht in Betracht gezogen werden.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Auf Basis der zulassungsrelevanten klinischen Studien ist es gemäß VerfO nicht möglich das Ausmaß medizinischen Nutzens und Zusatznutzens zu bestimmen. Es handelt sich um nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien.

Es sollte aus Sicht von Sobi diesbezüglich Folgendes im Kontext der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden:

Die Zulassungsbedingungen entsprechen nicht den derzeit geltenden Bedingungen zum Nachweis eines Zusatznutzens gemäß § 35a Absatz 1 SGB V. Das Zulassungsverfahren der EMA und die Guideline der EMA „*Clinical Investigation of recombinant and Plasma-derived Factor-VIII-Products*“ weicht wesentlich von den derzeit in Deutschland geltenden Kriterien zum Nachweis eines Zusatznutzens ab.

Die Zulassungsstudien sind gemäß der EMA-Guideline durchgeführt worden.

Die Planung der zulassungsrelevanten Studien 997HA301, 8HA02PED und 8HA01EXT (vor 2010) hat lange vor Inkrafttreten des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) (1. Januar 2011), begonnen. Zum damaligen Zeitpunkt war nicht absehbar in welcher Art und Weise sich das Nutzenbewertungsverfahren in Deutschland ändert und welche Anforderungen für den Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erforderlich sein werden.

Weiterhin ist nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin eine systematische Suche durchgeführt worden. Ziel dieser Suche war es, in Abwesenheit direkt vergleichender Studien, unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz, eine valide Aussage zum Zusatznutzen von Efmoroctocog alfa treffen zu können. Dabei sollten Studien mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten identifiziert werden und diese hinsichtlich der Ergebnisse berichteter, patientenrelevanter Endpunkte mit der pivotalen Studie 997HA301 von Efmoroctocog alfa verglichen werden.

In der Studie 997HA301 betrug die mittlere annualisierte Anzahl der Blutungsepisoden 2,91. Für die Vergleichsstudien variierte dieser Wert von 2,30 (Tiede et al.) bis 6,50 (Lentz et al.).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Als gepoolter mittlerer Wert ergaben sich 4,86 annualisierte Blutungsepisoden in den Vergleichsstudien.

Die Anzahl der annualisierten Blutungsepisoden der Studie 997HA301 war entweder vergleichbar oder statistisch signifikant niedriger als in den Vergleichsstudien.

Im Vergleich zur gepoolten Anzahl annualisierter Blutungsepisoden war die Anzahl in der Studie 997HA301 statistisch signifikant niedriger.

Verglichen mit der Studie 997HA301 lag der Verbrauch der Studie Tiede et al. statistisch signifikant höher, wie auch in der Studie Pollmann et al., wobei dieses Ergebnis nicht statistisch signifikant war. Die Lentz et al. Studie hingegen zeigte einen statistisch signifikant geringeren Verbrauch (Tabelle 1-8, Tabelle 1-9, Tabelle 1-10).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ergebnisse für annualisierte Blutungsepisoden

Studie	Prophylaxe	Anzahl der Patienten	Alter (Jahre)	Mittlere Zeit unter Prophylaxe (Wochen)	Annualisierte Blutungsepisoden	
					Median	MW ± SD*
Mahlangu et al.	1,4 - 2,4 mal wöchentlich, 25-65 I.E./kg KG	117	29 (12 - 65)	34,2	1,6	2,9 ± 3,9
Tarantino et al.	3 - 4 mal wöchentlich, 25 - 40 I.E./kg KG	107	18 (10 - 65)	n. b.	n. b.	6,3 ± 8,5
Shapiro et al.	3 - 4 mal wöchentlich, 25 - 40 I.E./kg KG	54	n. b.	n. b.	n. b.	6,0 ± 7,5
Valentino et al.	2,3 mal wöchentlich, 20 - 80 I.E./kg KG	34	24,5 (7 - 59)	51,7	2,0	4,3 ± 5,1**
Valentino et al.	3,5 mal wöchentlich, 20 - 40 I.E./kg KG	32	31,5 (10 - 55)	49,1	1,0	3,3 ± 5,8**
Recht et al.	3 mal wöchentlich, 30 - 45 I.E./kg KG	94	24 (12 - 60)	24,6	1,9	3,9 ± 6,5
Lentz et al.	3 - 4 mal wöchentlich, 20 - 50 I.E./kg KG	150	28	24	3,7	6,5 ± 8,3***
Tiede et al.	3 - 4 mal wöchentlich, 30 - 40 I.E./kg KG	32	37,3 (18 - 65)	n. b.	0,9	2,3 ± 3,7
Pollmann et al.	≥ 2 mal wöchentlich für ≥ 70 % der Wochen eines Jahres	81	26,3	n. b.	4,4	6,4 ± 7,1

*: Standardabweichungen (SD) der Annualisierten Blutungsepisoden für Tarantino et al. und Shapiro et al. wurden nicht berichtet und wurden nachträglich berechnet.
**: untransformierte Annualisierte Blutungsepisoden
***: basierend auf dem 95 %-Konfidenzintervall
I.E.: Internationale Einheit(en), KG: Körpergewicht, kg: Kilogramm, MW: Mittelwert, n. b.: nicht berichtet, SD: Standardabweichung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Ergebnisse für annualisierte Blutungsepisoden (Unterschied)

Vergleichsstudie	rFVIII Fc individualisierte Prophylaxe	
	Unterschied der Annualisierten Blutungsepisoden *	p-Wert **
Tarantino et al.	-3,39	< 0,001
Shapiro et al.	-3,09	0,005
Valentino et al. 2,3 mal wöchentlich	-1,38	0,149
Valentino et al. 3,5 mal wöchentlich	-0,36	0,740
Recht et al.	-0,99	0,195
Lentz et al.	-3,59	< 0,001
Tiede et al.	0,61	0,416
Pollmann et al.	-3,49	< 0,001
Studien gepoolt ($I^2 = 79,5\%$, $p < 0,001$) ***		
Sensitivitätsanalyse	-1,95	0,007
Studien gepoolt (<i>fixed effects model</i>)	-1,87	< 0,001
* : Negativer Wert bedeutet eine niedrigere Anzahl Annualisierter Blutungsepisoden in der Publikation von Mahlangu et al.		
** : <i>Student's t-test</i> zum Vergleich der Einzelstudien; z-test für die gepoolte Analyse		
*** : <i>Random effects model</i>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Ergebnisse wöchentlicher Faktor VIII Verbrauch (Unterschied)

Vergleichsstudie	Anzahl der Patienten	individualisierte Prophylaxe*		
		Differenz des wöchentlichen Verbrauches**		
	N	I.E./kg KG	%***	p-Wert
Tarantino et al.	107	29,6 [#]	38 %	n. a.
Shapiro et al.	54	n. b.	n. b.	n. a.
Valentino et al. 2,3 mal wöchentlich	34	18,9 ^{##}	23 %	n. a.
Valentino et al. 3,5 mal wöchentlich	32	29,8 ^{##}	37 %	n. a.
Recht et al.	94	12,7 [#]	16 %	n. a.
Lentz et al.	150	-14,3 ^{###}	-17 %	< 0,001
Tiede et al.	32	21,8 ^{###}	26 %	< 0,001
Pollmann et al.	81	15,5 ^{##}	18 %	0,137

*: Der mittlere/mediane wöchentliche Faktor VIII Verbrauch für prophylaktische Injektionen lag bei 85,4/77,9 I.E./kg KG und der mittlere/mediane wöchentliche Faktor VIII Verbrauch für Injektionen und Injektionen um Blutungen zu behandeln lag bei 88,8/80,7 I.E./kg KG (vgl. Mahlangu et. al).

** : Ein positiver Wert bedeutet einen geringeren Verbrauch in der Publikation von Mahlangu et al.. Für den Vergleich wurden Mittelwerte (Lentz et al., Tiede et al. und Pollmann et al.), sowie Mediane (Tarantino et al., Valentino et al. und Recht et al.) herangezogen.

***: Prozentangaben basierend auf dem wöchentlichen Verbrauch

#: Basierend auf der berichteten Dosis je Injektion und verordneten Anzahl wöchentlicher Injektionen

##: Der Faktor VIII Verbrauch beinhaltet auch den Verbrauch um Blutungen zu behandeln. Für Mahlangu, et al. erfolgte die Berechnung basierend auf dem Annualisierten Verbrauch.

###: Die Standardabweichungen wurden aus der Abweichung zum mittleren berichteten Verbrauch aus Mahlangu et al. berechnet.

I.E.: Internationale Einheit(en), KG: Körpergewicht, kg: Kilogramm, n. a.: nicht anwendbar, n. b.: nicht berichtet

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-11 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Hämophilie A	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Efmoroctocog alfa ist die erste langwirksame Faktor-Therapie, die durch die verlängerte Halbwertszeit des Faktor VIII eine erhöhte Protektion bei gegebenenfalls weniger Injektionen und einer individualisierten Therapie gegenüber den verfügbaren konventionellen Produkten ermöglichen kann. Des Weiteren kann Efmoroctocog alfa, mit der gleichen Dosis, zur Erhaltung des FVIII-Niveaus oberhalb eines kritischen Talspiegels länger im Vergleich zu bestehenden konventionellen Therapien beitragen. Dass ein erhöhtes Blutungsrisiko im Falle eines Plasmaspiegels unterhalb von einem Prozent besteht, ist belegt.

Obwohl für Efmoroctocog alfa keine Studien identifiziert werden konnten, die einen direkten oder adjustierten indirekten Vergleich gegenüber rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor VIII Präparaten erlauben, wird ein nicht adjustierter Vergleich für die Darstellung des Zusatznutzens herangezogen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Durch den systematisch durchgeführten indirekten Vergleich publizierter Ergebnisse rekombinanter Faktor VIII Präparate mit den Ergebnissen der Studie 997HA301 zeigte sich eine signifikant geringere Anzahl annualisierter Blutungsepisoden in der Studie von Efmoroctocog alfa gegenüber der meta-analytischen Zusammenfassung der Vergleichsstudien. Bei der Betrachtung der Einzelstudien zeigte sich Efmoroctocog alfa hinsichtlich der annualisierten Blutungsepisoden vergleichbar mit drei weiteren Studien (Valentino et al., Recht et al. und Tiede et al.). Der Verbrauch von Efmoroctocog alfa lag dabei unterhalb dem von fünf Studien, wobei nur sechs Studien über, für einen Vergleich geeignete, Ergebnisse verfügten. In der Studie Lentz et al. lag der wöchentliche Verbrauch des Faktor VIII Präparates zwar unterhalb dem, in der Publikation von Mahlangu et al. beschriebenen, dabei war jedoch die Anzahl der annualisierten Blutungsepisoden in dieser Studie statistisch signifikant höher. Die Prophylaxe mit Efmoroctocog alfa, einem Produkt mit verlängerter Halbwertszeit, ermöglicht folglich das Erreichen und den langfristigen Erhalt höherer Faktor VIII Spiegel bei niedrigerem Verbrauch und geminderter Injektionshäufigkeit des Präparates aber gleichbleibender oder sogar geringerer Anzahl annualisierter Blutungsepisoden.

Die Ergebnisse des durchgeführten nicht adjustierten indirekten Vergleiches sind, gemäß 5. Kapitel der VerfO § 5 Absatz 6, als Unterlagen der Evidenzstufe IV (Fallserien und nicht vergleichende Studien) zu bewerten. Aus den Ergebnissen dieses indirekten Vergleiches lässt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren medizinischen Zusatznutzen ableiten.

Außerdem konnte die pharmakokinetische Substudie in der Studie 997HA301 demonstrieren, dass Patienten unter Efmoroctocog alfa im Vergleich zu Octocog alfa bei gleicher Dosierung, eine signifikant höhere Protektion erreichen können, und dies auch bei reduzierter Applikationshäufigkeit.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation sind Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII Mangel) aller Altersstufen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Therapeutischer Bedarf

Noch heute weisen Patienten mit schwerer Hämophilie A eine reduzierte Lebenserwartung und eine 2,5 bis 5 fach höhere Mortalität im Vergleich zur nicht erkrankten Bevölkerung auf.

Weiterhin leiden die Patienten an spontanen Blutungen, Muskel- und Gelenkeinblutungen, die letztlich zur Ausbildung der hämophilen Arthropathie führen, die mit erheblichen Schmerzen einhergeht.

Schmerzen und eingeschränkte Mobilität führen zu einem Rückzug aus dem sozialen Leben und letztlich zu einer verminderten gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Die Entwicklung von Hemmkörpern bedingt Einschränkungen bei der Gabe von anderen Blut- und Plasmaprodukten, z. B. Erythrozytenkonzentraten, die jedoch essentiell für den Ausgleich von Blutverlusten in der Notfalltherapie sind.

Schlussfolgerung zur Deckung des therapeutischen Bedarfs

Efmoroctocog alfa trägt durch die verlängerte Halbwertszeit und das Ausbleiben der Entwicklung von Hemmkörpern bei vorbehandelten Patienten zur Therapiesicherheit und zur Reduzierung der Mortalität bei.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Des Weiteren verhütet die reduzierte Dosierungsfrequenz mit ein bis zwei Applikationen pro Woche die Entstehung von Blutungen und trägt damit zur Verbesserung der Morbidität bei.

Durch die verringerte Applikationsfrequenz verbessert Efmoroctocog alfa signifikant die Lebensqualität der Patienten.

Es kann von einer hohen Sicherheit von Efmoroctocog alfa ausgegangen werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Hämophilie A	3.190-3.585*
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. *: basierend auf Angaben des IQWiG und des G-BA für das Jahr 2010.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Hämophilie A	Hämophilie A Patienten mit Substitutionsbedarf	nicht quantifizierbar	3.190-3.585
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Hämophilie A	Erwachsene 261.940,84 – 1.064.747,86	Erwachsene 693.357.408,90 – 3.165.495.410,00
		12 - < 18 Jahre 204.993,72 – 825.228,38	12 - < 18 Jahre 40.383.763,74 – 181.550.244,00
		6 - < 12 Jahre 117.949,11 – 437.764,15	6 - < 12 Jahre 21.348.790,46 – 88.866.121,84
		< 6 Jahre 59.522,29 – 197.120,44	< 6 Jahre 9.940.222,44 – 37.058.643,60
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
765.030.185,60 – 3.472.970.419*
*: Summe der verschiedenen Altersgruppen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Hämophilie A	Erwachsene	261.940,84 – 1.064.747,86	693.357.408,90 – 3.165.495.410,00
		12 - < 18 Jahre	204.993,72 – 825.228,38	40.383.763,74 – 181.550.244,00
		6 - < 12 Jahre	117.949,11 – 437.764,15	21.348.790,46 – 88.866.121,84
		< 6 Jahre	59.522,29 – 197.120,44	9.940.222,44 – 37.058.643,60
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-17 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-16.

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
765.030.185,60 – 3.472.970.419*
*: Summe der verschiedenen Altersgruppen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-18 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Hämophilie A	Octocog alfa (ADVATE, KOGENATE [®] Bayer, Helixate [®] NexGen, Recombinate Antihämophilie Faktor)	Erwachsene	273.656,84 - 825.919,79	724.369.666,10 - 2.455.459.526,87
			12 - < 18 Jahre	195.308,57 - 597.507,24	38.475.788,67 - 131.451.592,59
			6 - < 12 Jahre	118.084,52 - 360.297,96	21.373.297,47 - 73.140.485,45
			< 6 Jahre	76.753,14 - 228.730,11	12.817.774,62 - 43.001.260,97
		Moroctocog alfa (ReFacto AF [®])	Erwachsene	242.398,32 - 721.077,70	641.628.344,80 - 2.143.764.002
			12 - < 18 Jahre	172.996,01 - 515.929,39	34.080.213,20 - 113.504.466,40
			6 - < 12 Jahre	104.613,24 - 310.781,09	189.349.95,92 - 63.088.560,44
			< 6 Jahre	69.402,31 - 156.919,86	11.590.185,90 - 29.500.932,86
		Turoctocog alfa (NovoEight [®])	Erwachsene	264.477,42 - 639.881,18	700.071.719,60 - 1.902.366.755
			12 - < 18 Jahre	189.657,40 - 488.937,47	37.362.507,37 - 107.566.243,40
			6 - < 12 Jahre	150.943,71 - 300.583,75	27.320.811,94 - 61.018.500,93
			< 6 Jahre	76.123,69 - 150.943,71	12.712.656,96 - 28.377.417,93
		Simoctocog alfa (Nuwiq)	Erwachsene	275.180,72 - 814.139,75	728.403.374,60 - 2.420.437.467,00
			12 - < 18 Jahre	196.195,68 - 580.985,42	38.650.548,53 - 127.816.791,90
			6 - < 12 Jahre	119.744,50 - 351.631,90	21.673.755,25 - 71.381.275,08
			< 6 Jahre	78.985,05 - 179.616,76	13.190.502,60 - 33.767.950,17

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
		humanplasmatische Präparate*	Erwachsene	194.612,40 - 733.452,80	515.139.025,50 - 2.180.555.183
			12 - < 18 Jahre	138.848,90 - 524.135,76	27.353.232,59 - 115.309.867,80
			6 - < 12 Jahre	84.208,11 - 314.818,72	15.241.668,44 - 63.908.200,70
			< 6 Jahre	62.320,64 - 209.317,04	10.407.546,53 - 39.351.603,55
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>** : OCTANATE, Beriate[®], Faktor VIII SDH Intersero, Haemocitin[®] SDH, Optivate[®], Voncento, Wilate, IMMUNATE STIM plus[®], Fanhdi[®], Haemate[®] P</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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.