

IQWiG-Berichte – Nr. 702

**Caplacizumab
(erworbene thrombotisch-
thrombozytopenische
Purpura) –**

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G18-17
Version: 1.0
Stand: 20.12.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Caplacizumab (erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

01.10.2018

Interne Auftragsnummer:

G18-17

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Bernd Pöttsch, Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums Bonn

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Christiane Balg
- Carolin Weigel
- Sarah Mostardt

Schlagwörter: Caplacizumab, Purpura – thrombotisch-thrombozytopenische, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Caplacizumab, Purpura – Thrombotic Thrombocytopenic, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	6
3.2.1 Behandlungsdauer	7
3.2.2 Verbrauch	7
3.2.3 Kosten.....	7
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	7
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	7
3.2.6 Versorgungsanteile	7
3.3 Konsequenzen für die Bewertung	8
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	9
4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	9
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	10
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	10
5 Literatur	11
Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	9
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin beziehungsweise Patient	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADAMTS	A Disintegrin and Metalloprotease with Thrombospondin
aTTP	Acquired thrombotic thrombocytopenic Purpura (erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura)
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Version
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Caplacizumab ist ein Arzneimittel zur Behandlung der Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (Acquired thrombotic thrombocytopenic Purpura [aTTP]). Caplacizumab ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für diese Präparate gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Dossierbewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Die vorliegende Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte der Berater im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen eingebunden werden. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU).

Die Angaben im Dossier des pU wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen bewertet, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind [1].

¹ Nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

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.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird an den G-BA übermittelt und gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

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.

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

3 Kosten der Therapie

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

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und 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 erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (Acquired thrombotic thrombocytopenic Purpura [aTTP]) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Caplacizumab als erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Episode von aTTP [2].

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU berichtet, dass Quellen mit Angaben zur Inzidenz oder Prävalenz der aTTP für Deutschland nicht verfügbar sind. Er führt aus, dass er zur Abschätzung der GKV-Zielpopulation die Fallzahl von aTTP pro Jahr bestimmt und diese als Patientenzahl interpretiert. Diese schätzt er in mehreren Schritten:

Schritt 1) Fallzahl mit ICD-10-Code M31.1 und D59.3 als Hauptdiagnose im vollstationären Bereich

Der pU erläutert, dass die Fälle mit aTTP vorwiegend über den 4-stelligen International-Statistical-Classification-of-Diseases-and-Related-Health-Problems(ICD)-10-Code M31.1 „Thrombotische Mikroangiopathie“ kodiert werden. Den tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2016 entnimmt er die Fallzahl für die Diagnose M31.1 [3]. Diese Daten stammen von Patientinnen und Patienten, die im Berichtsjahr aus der vollstationären Behandlung eines Krankenhauses entlassen wurden [3].

Zusätzlich extrahiert der pU die Fallzahl mit dem ICD-10-Code D59.3 „Hämolytisch-urämisches Syndrom“. Er vermutet, dass sich unter diesem ICD-10-Code aufgrund der ähnlichen klinischen Symptome ebenfalls Fälle mit aTTP verbergen können.

Es ergeben sich für das Jahr 2016 403 Fälle mit dem ICD-10-Code M31.1 und 263 Fälle mit dem ICD-10-Code D59.3, jeweils eingeschränkt auf das Alter ab 18 Jahre.

Die tiefgegliederten Diagnosedaten beinhalten ausschließlich die Fallzahl mit der entsprechenden Hauptdiagnose [3]. Der pU bestimmt im nächsten Schritt zusätzlich die Anzahl der Fälle, die die Nebendiagnosen ICD-10-Code M31.1 und D59.3 aufweisen.

Schritt 2) Fallzahl mit ICD-10-Code M31.1 und D59.3 als Nebendiagnose

Der pU ermittelt zunächst mithilfe des German-Diagnosis-related-Group(G-DRG)-Browsers des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus für das Jahr 2016 das Verhältnis zwischen

der Fallzahl, bei denen die ICD-10-Codes M31.1 beziehungsweise D59.3 als Nebendiagnose und der Fallzahl, bei denen diese als Hauptdiagnose codiert wurden [4]. Dieses Verhältnis überträgt er anschließend auf die jeweiligen Fälle mit einer Hauptdiagnose aus Schritt 1).

Damit errechnet er 384 Fälle mit einer Nebendiagnose für ICD-10-Code M31.1 und 150 Fälle mit einer Nebendiagnose für ICD-10-Code D59.3 im Jahr 2016.

Schritt 3) Fallzahl mit aTTP

Der pU führte für diesen Herleitungsschritt eine retrospektive Datenerhebung bei Krankenhäusern durch. Von 30 durch den pU angeschriebenen Krankenhäuser, die laut pU in den Jahren 2013, 2014 und 2015 die höchste Fallzahl mit dem ICD-10-Code M31.1 aufwiesen, nahmen 8 Krankenhäuser an der Erhebung teil. Es wurde geprüft, wie groß der Anteil an Fällen mit aTTP an den Fällen mit den ICD-10-Codes M31.1 sowie D59.3 war. Der Anteil wurde sowohl für die Haupt- als auch die Nebendiagnose in den Jahren 2014 bis 2017 ermittelt. Die aTTP wurde definiert als: „ADAMTS-13-Level < 10 %“ oder „Wiederaufnahme eines Falls mit aTTP (ohne ADAMTS-13-Level Test)“ und / oder „Krankenhausaufenthalt durch den Studienarzt als akute aTTP Episode klassifiziert“.

Der Anteil mit aTTP an den Fällen des ICD-10-Codes D59.3 sowohl als Haupt- als auch als Nebendiagnose beträgt 0. Die Anteile mit aTTP an den Fällen mit ICD-10-Code M31.1 wird, zusätzlich mithilfe eines logistischen Regressionsmodells, in Höhe von 37,26 % (30,76 % bis 43,77 %) in der Hauptdiagnose und von 5,13 % (1,67 % bis 8,59 %) in der Nebendiagnose ermittelt.

Daraus resultieren insgesamt 170 (130 bis 209) Fälle mit aTTP für das Jahr 2016, eingeschränkt auf das Alter ab 18 Jahre.

Schritt 4) Anzahl der Fälle mit aTTP in der GKV-Zielpopulation

Mithilfe eines GKV-Anteils von 86,2 % errechnet der pU 147 (112 bis 180) Fälle in der GKV-Zielpopulation [5,6].

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU bei der Ermittlung der Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Im Folgenden wird zu den kritischen Schritten Stellung genommen:

zu Schritt 1) Der pU wählt die Fälle aus den tiefgegliederten Diagnosedaten des Statistischen Bundesamtes. Damit werden vollstationäre Patientinnen und Patienten erfasst. Dem G-DRG-Browser lassen sich auch Fälle mit dem ICD-Code-M31.1 entnehmen, die teilstationär behandelt wurden. Fälle mit aTTP, die teilstationär oder auch ambulant behandelt werden können, sind in den Berechnungen des pU somit nicht berücksichtigt.

zu Schritt 2) Die Ermittlung von epidemiologischen Anteilswerten über den G-DRG-Browser führt zu Unsicherheiten, da sich z. B. die ausgewiesenen Fälle auf Normallieger mit einer

bestimmten DRG, die verschiedene Erkrankungen beinhalten können, beziehen. Der Berechnungsschritt erfolgt ausschließlich für die Nebendiagnosen, deren Fälle mit aTTP im weiteren Verlaufe der Herleitung gering sind. Daher kann auf einen geringen Einfluss dieser Unsicherheit auf die gesamte Anzahl in der Zielpopulation geschlossen werden.

zu Schritt 3) Die Datenerhebung in den 8 Krankenhäusern umfasst insgesamt 212 Fälle des ICD-10-Codes M31.1 als Hauptdiagnose in einem Zeitraum von 4 Jahren. Es wurden unter anderem Anteile in Krankenhäusern ermittelt, die sich auf weniger als 10 Fälle mit dem ICD-10-Code M31.1 beziehen. In weiteren 5 Krankenhäusern wurden 10 bis 30 Fälle mit dem ICD-10-Code M31.1 kodiert. Dementsprechend zeigt sich auch eine große Spanne bei der Ermittlung des Anteilswerts. Sie beträgt 25,0 % bis 62,1 %. In der Gesamtschau ist aufgrund der fraglichen Repräsentativität der 8 Krankenhäuser dieser Ermittlungsschritt mit Unsicherheit behaftet.

Generell umfasst das Anwendungsgebiet laut Fachinformation ausschließlich die erworbene Form der TTP. Die vererbte Form der TTP ist somit nicht Bestandteil des Anwendungsgebiets, wird jedoch bei der Herleitung miteinbezogen. Eine mitgelieferte Quelle des pU gibt Hinweise darauf, dass deren Anteil als gering einzuschätzen ist [7].

Insgesamt ist die vom pU angegebene Fallzahl der Zielpopulation vorwiegend durch die Anteilsberechnung im Schritt 3) unsicher.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU führt aus, dass er in den kommenden 5 Jahren keine relevanten Veränderungen zur Anzahl der Fälle mit aTTP erwartet. Als Begründung führt er die relativ konstante Anzahl an Fällen der Jahre 2014 bis 2016 nach eigenen Berechnungen auf.

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

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

Caplacizumab wird laut Fachinformation in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression angewendet [2]. Der pU berechnet die Kosten für den Wirkstoff Caplacizumab und für die stationäre Anwendung der Plasmapherese.

Die Kosten für die Immunsuppression leitet der pU sowohl mit Glukokortikoiden als auch mit Rituximab her. Rituximab besitzt keine Zulassung in der betrachteten Indikation [8-10]. Für die Glukokortikoide zieht der pU verschiedene Wirkstoffe mit einer Defined daily Dose heran. Eine indikationsspezifische Dosierung über die vom pU angesetzte Behandlungsdauer der Wirkstoffe lassen sich mit den mitgelieferten Dokumenten des pU nicht herleiten. Abschließend führt der pU die Kosten der Immunsuppression nicht in den Jahrestherapiekosten auf. Daher erfolgt keine Bewertung für die Kosten der Immunsuppression.

3.2.1 Behandlungsdauer

Caplacizumab wird laut Fachinformation in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression angewendet [2]. Die Verabreichung von Caplacizumab erfolgt während der täglichen Plasmapheresebehandlung und über 30 Tage nach deren Beendigung hinaus.

Laut Fachinformation wird empfohlen, wenn am Ende dieses Zeitraums Anzeichen einer noch vorhandenen immunologischen Erkrankung vorliegen, das Immunsuppressionsregime zu optimieren und die tägliche subkutane Gabe von Caplacizumab fortzusetzen, bis die Anzeichen der immunologischen Grunderkrankung abgeklungen sind [2].

Der pU entnimmt die mediane Behandlungsdauer für Caplacizumab von 35 Tagen und für die Plasmapherese von 5 Tagen aus dem Studienbericht der HERCULES-Studie für die doppelblinde Phase [11].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Caplacizumab sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen der Fachinformation [2]. Es werden täglich 10 mg Wirkstoff injiziert.

Für die Plasmapherese setzt der pU 5 Behandlungen an.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Caplacizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2018, der erstmaligen Listung, wieder.

Für die Kosten der Plasmapherese zieht der pU den Fallpauschalen-Katalog 2018 des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus heran [12]. Über ein Zusatzentgelt werden pro Behandlung 1284,89 € abgerechnet.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass gemäß der Fachinformationen [2] keine zusätzlichen Leistungen notwendig sind.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Fall mit 193 186 € für Caplacizumab in Verbindung mit Plasmapherese. Diese sind für den angesetzten Behandlungszeitraum plausibel. Die Kosten für die Immunsuppression sind in den Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Aufgrund der Rahmenbedingungen für die Erstattung von Caplacizumab im stationären Bereich rechnet der pU im Jahr 2018 mit einem Versorgungsanteil von 5 %, im Jahr 2019 mit 44 % und im Jahr 2020 mit 85 % der Fälle mit einer Episode der aTTP.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Zielpopulation in Höhe von 147 (112 bis 180) Fällen ist unsicher, insbesondere aufgrund der fraglichen Repräsentativität der zugrunde liegenden Datenerhebung zur Ermittlung der Anteile der Fälle mit der Diagnose aTTP an allen Fällen mit einer Diagnose ICD-10-Code M31.1 sowie D59.3.

Die Jahrestherapiekosten pro Fall beinhalten die Kosten für Caplacizumab in Verbindung mit Plasmapherese im stationären Bereich. Sie sind für den angesetzten Behandlungszeitraum plausibel. Die Kosten für die Immunsuppression sind in den Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Caplacizumab wird zur Behandlung von Erwachsenen, die an einer Episode von aTTP leiden, in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression angewendet.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

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

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Caplacizumab in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression	Erwachsene, die an einer Episode von aTTP leiden	147 (112 bis 180)	Die vom pU angegebene Anzahl ist unsicher, insbesondere aufgrund der fraglichen Repräsentativität der zugrunde liegenden Datenerhebung zur Ermittlung der Anteile der Fälle mit der Diagnose aTTP an allen Fällen mit einer Diagnose ICD-10-Code M31.1 sowie D59.3.
<p>a: Angabe des pU. Hierbei handelt es sich um die Anzahl der Fälle mit aTTP in der GKV-Zielpopulation aTTP: erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Version; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Caplacizumab in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression	Erwachsene, die an einer Episode von aTTP leiden	193 186	Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Kosten für Caplacizumab in Verbindung mit Plasmapherese im stationären Bereich. Sie sind für den angesetzten Behandlungszeitraum plausibel. Die Kosten für die Immunsuppression sind in den Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.
<p>a: Angabe des pU. Hierbei handelt es sich um die Jahrestherapiekosten pro Fall. aTTP: erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. Sanofi Genzyme. Cablivi 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 08.2018 [Zugriff: 04.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Statistisches Bundesamt. Gesundheit: tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten; 2016 [online]. 20.11.2017 [Zugriff: 16.11.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/TiefgegliederteDiagnosedaten5231301167015.xlsx?__blob=publicationFile.
4. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. G-DRG-Browser 2016_2017 [online]. 2018 [Zugriff: 25.07.2018]. URL: [https://www.g-drg.de/Datenbrowser und Begleitforschung/Datenveroeffentlichung gem. 21 KHEntgG/G-DRG-Browser 2016 2017](https://www.g-drg.de/Datenbrowser%20und%20Begleitforschung/Datenveroeffentlichung_gem_21_KHEntgG/G-DRG-Browser_2016_2017).
5. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2018 [Zugriff: 21.09.2018]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Januar_2018.pdf.
6. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung in Deutschland zum Jahresende 2016 auf 82,5 Millionen Personen gewachsen: Schätzung für 2017; Bevölkerungsstand von mindestens 82,8 Millionen Menschen [online]. 16.01.2018. URL: https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2018/01/PD18_019_12411.html.
7. Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, Rondeau E, Zouiti F, Boisseau P et al. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol* 2016; 3(5): e237-e245.
8. European Medicines Agency. Rituximab (MabThera): EPAR-Produkt Information (DE); Anhang I-III (deutschsprachige Version) [online]. 2018 [Zugriff: 20.09.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf.

9. European Medicines Agency. Rituximab (Truxima): EPAR-Product Information (DE); Anhang I-III (deutschsprachige Version) [online]. 2018 [Zugriff: 20.09.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004112/WC500222694.pdf.
10. European Medicines Agency. Rituximab (Rixathon): EPAR-Product Information (DE); Anhang I-III (deutschsprachige Version) [online]. 2018 [Zugriff: 20.09.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003903/WC500232460.pdf.
11. Ablynx. A phase III double-blind, randomized, parallel group, multicenter placebo-controlled trial to study the efficacy and safety of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: study ALX0681-C301 (HERCULES); clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.
12. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Fallpauschalen-Katalog: G-DRG-Version [online]. 2018 [Zugriff: 15.06.2018]. URL: https://www.g-drg.de/content/download/7387/55403/version/1/file/Fallpauschalen_Katalog_2018_171124.pdf.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)**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 Satz 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	Frage 7
Bernd Pötzsch	nein	nein / nein	ja / nein	nein / nein	nein	ja	nein

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

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

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

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

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

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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