

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Damoctocog alfa pegol (Jivi[®])

Bayer Vital GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 01.01.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	15
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	17
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse der relevanten Blutungsparameter in Studie 13024 Teil A über alle Dosierungsschemata pro Behandlungsgruppe	11
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	17
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	17
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	18
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABR	Annualisierte Blutungsrate
AsBR	Annualisierte spontane Blutungsrate
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area under the plasma concentration versus time curve from zero to infinity after single [first] dose,
BPI	Brief Pain Inventory
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Haemo-QoL	Haemophilia-specific Quality of Life questionnaire for Children and Adolescents, Kids´short Version, age 8-16
Haemo-QoL-A	Haemophilia-specific Quality of Life questionnaire for Adults
HUI2	Health Utilities Index Mark 2
HWZ	Halbwertszeit
I.E.	Internationale Einheiten
kg	Kilogramm
Min.	Minimum
Max.	Maximum
PEG	Polyethylenglykol
rFVIII	Recombinant Factor VIII (rekombinant hergestellter Faktor VIII)
rFVIII-FS	Recombinant Factor VIII-Formulated with Sucrose
SUE	Schweres unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment (Questionnaire)
ZVK	Zentralvenöser Katheter
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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:	Bayer Vital GmbH
Anschrift:	Geb. K56, 51366 Leverkusen

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

Name:	Dr. Zubair Mir Kunze
Position:	Market Access Manager
Adresse:	Geb. K56, 51366 Leverkusen
Telefon:	0214-30-82328
Fax:	0214-30-68406
E-Mail:	zubair.kunze@bayer.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bayer AG
Anschrift:	51368 Leverkusen

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:	Damoctocog alfa pegol
Handelsname:	Jivi [®]
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)

Damoctocog alfa pegol (Jivi[®]) gehört zur pharmakotherapeutischen Gruppe der Antihämorrhagika und ist ein rekombinant hergestellter Gerinnungsfaktor VIII. Er substituiert mangelnden oder fehlenden Blutgerinnungsfaktor VIII bei Patienten mit Hämophilie A (kongenitaler Faktor VIII-Mangel) und wird sowohl zur Prophylaxe als auch zur Therapie von Blutungen eingesetzt. Dies ermöglicht eine suffiziente Blutstillung (Hämostase) und trägt zur Vermeidung von spontanen sowie traumatischen Blutungen und deren Spätfolgen bei.

Der Wirkmechanismus der in Deutschland zugelassenen Faktor VIII-Produkte entspricht dem im Körper natürlich synthetisierten Faktor VIII. Es bestehen jedoch Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit zwischen den aus humanem Plasma sowie rekombinant gewonnenen Produkten.

Bei Plasmaprodukten besteht ein Restrisiko, dass Pathogene wie z. B. bisher unbekannte Viren oder Prionen übertragen werden. Damoctocog alfa pegol ist ein rFVIII-Produkt und besitzt dieses Risiko nicht.

Darüber hinaus weist Damoctocog alfa pegol (Jivi[®]) eine spezifische PEGylierung auf, wodurch seine Halbwertszeit (HWZ) verlängert wird. Die HWZ-Verlängerung führt über eine länger anhaltende und höhere Faktor VIII-Plasmakonzentration zur einer längeren Gerinnungsfähigkeit des Blutes. Dieses erlaubt eine weniger häufige und geringere Dosierung verglichen zu anderen, nicht-halbwertszeitverlängerten Faktor VIII-Produkten. Im direkten Vergleich mit dem nicht-halbwertszeitverlängerten rekombinanten Octocog alfa (KOGENATE[®] Bayer) zeigt Damoctocog alfa pegol (Jivi[®]) eine Verlängerung der HWZ um 41% sowie eine Zunahme der AUC um 42%¹.

¹ Vergleich Damoctocog alfa pegol 25 IU/kg Einzeldosis versus Octocog alfa (rFVIII-FS) 25 IU/kg

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
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).	22.11.2018	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 Patienten ab 12 Jahren	Rekombinante Faktor VIII-Produkte*

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 * Octocog alfa (ADVATE[®], Helixate[®] NexGen, Iblis, KOGENATE[®] Bayer, Kovaltry[®], Recombinate Antihämophilie Faktor [rekombinant] 1000), Efmoroctocog alfa (Elocta[®]), Lonoctocog alfa (AFSTYLA), Moroctocog alfa (ReFacto AF[®]), Rurioctocog alfa pegol (ADYNOVI), Simoctocog alfa (Nuwiq, Vihuma[®]), Turoctocog alfa (NovoEight[®])

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

Am 14. Juli 2017 hat ein Beratungsgespräch zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden (Beratungsanforderung 2017-B-074). Wie im Beratungsgespräch mitgeteilt und in der finalen Fassung der Niederschrift festgehalten, bestimmt der G-BA vorbehaltlich „rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Produkte“ als ZVT für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A.

BAYER ist der Ansicht, dass rekombinante und aus humanem Plasma gewonnene FVIII-Produkte (rFVIII und pdFVIII) nicht als gleichermaßen zweckmäßig einzustufen sind, da es wesentliche Sicherheitsrisiken bei pdFVIII-Produkten gibt. Diese Sicherheitsrisiken basieren auf dem potentiellen Risiko einer Übertragung von z. B. bisher unbekanntem Viren oder Prionen durch Plasmaprodukte und spiegeln sich in einer höheren Patientenpräferenz für rFVIII-Produkte wider.

Aus diesem Grund ist aus Sicht von BAYER lediglich ein zweckmäßiger Vergleich mit zugelassenen rFVIII-Produkten möglich.

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)

Die Beurteilung des medizinischen Nutzens von Damoctocog alfa pegol (Jivi[®]) erfolgt auf Basis der beiden Zulassungsstudien 13024 und 13401.

Bei der Studie 13024 handelt es sich um eine multinationale, offene, nicht kontrollierte, teilrandomisierte Studie. In Teil A dieser Studie wurde die Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Damoctocog alfa pegol (Jivi[®]) bei der Bedarfsbehandlung und Prophylaxe in drei Behandlungsschemata (2x/Woche 30-40 I.E./kg, alle 5 Tage 45-60 I.E./kg und alle 7 Tage 60 I.E./kg) in einer Hauptstudie (36 Wochen) und Extensionsphase (mindestens 6 Monate) untersucht. Primärer Wirksamkeitsparameter war die annualisierte Blutungsrate (ABR). Die Wirksamkeit bei großen chirurgischen Eingriffen wurde in Teil B der Studie 13024 untersucht.

In Studie 13401 wurden die pharmakokinetischen Eigenschaften von Damoctocog alfa pegol (Jivi[®]) im Vergleich zu Octocog alfa (KOGENATE[®] Bayer) bestimmt.

Mortalität

In den Studien 13024 und 13401 wurden keine Todesfälle registriert.

Morbidität

Studie 13024

In Teil A der Studie 13024 wurden neben der ABR unter anderem die Blutungsparameter annualisierte Spontanblutungsrate (AsBR), Anteil an Patienten ohne Blutungen sowie die Behandlung von Blutungen ermittelt (Tabelle 1-8).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse der relevanten Blutungsparameter in Studie 13024 Teil A über alle Dosierungsschemata pro Behandlungsgruppe

Studie 13024	Hauptstudie		Extensionsphase	
	Prophylaxe ^a Median (Min.; Max.)	Bei Bedarf ^b Median (Min.; Max.)	Prophylaxe ^c Median (Min.; Max.)	Bei Bedarf ^c Median (Min.; Max.)
ABR	2,09 (0,0; 53,1)	23,42 (7,3; 83,2)	1,17 (0,0; 34,9)	32,96 (13,4; 82,8)
AsBR	0,0 (0,0; 53,1)	14,29 (0,0; 48,0)	0,62 (0,0; 22,8)	18,04 (4,5; 52,2)
Patienten ohne Blutungen	38,2%	-	30,8%	-
Blutungsbehandlung	82,9% mit nur 1 Injektion gestoppt	79,5% mit nur 1 Injektion gestoppt	92,2% aller Blutungen mit 1-2 Injektionen gestoppt	
a: Woche 10-36 b: Woche 0-36 c: Gesamte Extensionsphase				

Die Erfolgsrate bei insgesamt 20 großen Operationen, definiert als Anteil der Operationen mit exzellent oder gut bewertetem Ansprechen durch den Arzt, war 100%.

Der zur Schmerzerhebung eingesetzte *Brief Pain Inventory* (BPI) zeigte einen positiven Trend.

Studie 13401

Im direkten pharmakokinetischen Vergleich mit dem nicht-halbwertszeitverlängerten rekombinanten Octocog alfa (KOGENATE[®] Bayer) zeigte Damoctocog alfa pegol eine Verlängerung der Halbwertszeit um 41% sowie eine Zunahme der AUC um 42%². Diese Ergebnisse wurden in der Studie 13024 bestätigt.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten zeigte in den angewendeten Instrumenten (HUI2, Haemo-QoL-A, Haemo-QoL und WPAI) in fast allen erfassten Domänen vom Ausgangswert bis zur Woche 36 einen Trend zur Verbesserung.

Sicherheit

Grundsätzlich zeigten die beiden Studien eine sehr gute Verträglichkeit und Sicherheit von Damoctocog alfa pegol (Jivi[®]). Unerwünschte Ereignisse traten zu 74,6% in der Hauptstudie und 67,8% in der Extensionsphase von Teil A auf, waren meist leicht bis moderat ausgeprägt und standen meist nicht mit der Studienmedikation in kausalem Zusammenhang.

² Vergleich Damoctocog alfa pegol 25 IU/kg Einzeldosis versus Octocog alfa (rFVIII-FS) 25 IU/kg

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es wurden 2 schwerwiegende UE (SUE) in der Hauptstudie und 3 in der Extensionsphase in kausalem Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend berichtet. FVIII-Hemmkörper konnten bei keinem Patienten am Ende der Studie nachgewiesen werden.

In Teil B waren die meisten UE leicht bis moderat ausgeprägt und wurden nicht mit der Studienmedikation in kausalem Zusammenhang gebracht. Bei 3 Patienten traten insgesamt 4 SUE auf, davon hatten 2 Patienten 3 SUE mit kausalem Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Geben Sie in 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 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Hämophilie A bei Patienten ab 12 Jahren	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)

Die Hämophilie A wird durch einen Mangel des Blutgerinnungsfaktors VIII verursacht. Die Behandlung erfolgt durch die Substitution des fehlenden Faktors VIII. Die Wirksamkeit dieser Substitutionstherapie ist durch jahrzehntelange, erfolgreiche ärztliche Behandlungspraxis erwiesen. Die EMA trägt dieser Erfahrung Rechnung und verlangt zur Zulassung neuer Wirkstoffe nicht vergleichende Studien, die besondere Anforderungen an die erhobenen Endpunkte erfüllen müssen, um die Wirksamkeit und Sicherheit nachzuweisen.

Die beiden Zulassungsstudien zu Damoctocog alfa pegol (Jivi[®]) wurden gemäß der EMA-Guideline durchgeführt und werden daher zur Beurteilung des medizinischen Nutzens herangezogen. In beiden Studien wurden vorbehandelte Patienten mit schwerer Hämophilie A

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Faktor VIII-Aktivität <1%) eingeschlossen. Bewertungsgrundlage bilden der klinische Studienbericht, das Studienprotokoll und der statistische Analyseplan der jeweiligen Studien 13024 und 13401.

Die verlängerte Halbwertszeit von Damoctocog alfa pegol (Jivi[®]) wurde in der Phase I-Studie 13401 im Vergleich zu Octocog alfa (KOGENATE[®] Bayer) nachgewiesen und durch die Ergebnisse der Studie 13024 bestätigt.

Basierend auf den Ergebnissen der pharmakokinetischen Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Damoctocog alfa pegol (Jivi[®]) in der Phase II/III-Studie 13024 für die Prophylaxetherapie in den Dosierungen 2x/Woche, alle 5 Tage und alle 7 Tage untersucht.

Im Ergebnis zeigt Damoctocog alfa pegol (Jivi[®]) eine sehr gute Wirksamkeit über alle Prophylaxegruppen hinweg und unabhängig von der Anwendungsfrequenz:

- Über alle Prophylaxearme hinweg wurde in der Hauptstudie eine ABR von im Median 2,09 (Min. 0,0; Max. 53,1) erreicht. 38% der Patienten wiesen keine Blutungen auf. Die ABR im Behandlungsregime „bei Bedarf“ lag hingegen im Median bei 23,42 (Min. 7,3; Max. 83,2).
- Die AsBR lag über alle Prophylaxearme im Median bei 0,0 (Min. 0,0; Max. 53,1). In der „bei Bedarf“-Behandlungsgruppe lag diese bei 14,29 (Min. 0,0; Max. 48,0) und zeigte somit ein deutlich höheres Blutungsrisiko im Vergleich zur Prophylaxe-Gruppe auf.
- In der Extensionsphase (mittlere Behandlungszeit von 1,3 Jahren) lag die ABR über alle Prophylaxearme hinweg im Median bei 1,17 (Min. 0,0; Max. 34,9). 30,8% der Patienten wiesen keine Blutungen auf. Die ABR bei der Bedarfsbehandlung lag hier im Median bei 32,96 (Min. 13,4; Max. 82,8). Die AsBR lag über alle Prophylaxearme in der Extensionsphase im Median bei 0,62 (Min. 0,0; Max. 22,8) und bei der Bedarfsbehandlung im Median bei 18,04 (Min. 4,5; Max. 52,2).

Damoctocog alfa pegol (Jivi[®]) ist sehr sicher und verträglich.

- FVIII-Hemmkörper konnten bei keinem Patienten am Ende der Studie nachgewiesen werden, ferner wurden keine Todesfälle registriert. Die aufgetretenen UE waren meist mild in der Ausprägung.

Darüber hinaus zeigte sich in den eingesetzten Lebensqualitätsinstrumenten über den Studienzeitraum ein positiver Trend zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Insgesamt konnte nachgewiesen werden, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von Damoctocog alfa pegol (Jivi[®]) über alle Anwendungsregime hinweg gegeben ist. Eine Verringerung der Anwendungsfrequenz auf bis zu einmal pro Woche im Rahmen der Prophylaxetherapie führt im Vergleich zu nicht-halbwertszeitverlängerten rekombinanten Faktor VIII-Produkten zu folgendem patientenrelevanten Zusatznutzen:

- **Erhöhung der Lebensqualität des Patienten**, denn intravenöse Injektionen stellen eine hohe Belastung für den Patienten im Versorgungsalltag dar. Die Verlängerung der injektionsfreien Intervalle ermöglicht dem Patienten auf diese Weise eine verbesserte Teilhabe im beruflichen, schulischen und sozialen Umfeld.
- **Gesteigerte Adhärenz der behandelten Patienten mit positiven Auswirkungen auf den Therapieerfolg.**
- **Risikoreduktion für das Auftreten unerwünschter Wirkungen** in Form von injektionsbedingter Nebenwirkungen, da häufige intravenöse Injektionen zu einem graduellen Verlust der oberflächlichen Venen, oberflächlichen Venenthrombosen und lokalen Vernarbungen der Venen führen.

Gemäß der Guideline der EMA zur Durchführung klinischer Studien in der Indikation Hämophilie A werden nicht vergleichende Studien zur Zulassung akzeptiert. Die beiden pivotalen Studien 13024 und 13401 wurden daher nicht kontrolliert durchgeführt, wodurch es nicht möglich ist, den hier dargestellten Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) zu quantifizieren. Es wird daher in der Gesamtschau der Ergebnisse ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

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)

Die Zielpopulation sind vorbehandelte Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel)

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)

Die Therapieziele der Hämophilie A umfassen die Vermeidung von Blutungen, Komplikationen und Folgeschäden sowie deren Behandlung, die Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen, die Vermeidung von Nebenwirkungen und die Integration von Patienten in ein alltägliches Leben. Um die oben genannten Therapieziele zu erreichen, ist eine Prophylaxe in Form intravenöser Faktor VIII-Injektionen erforderlich.

Die gegenwärtig zugelassenen rFVIII-Produkte sind überwiegend für eine Anwendung alle 2 Tage, 3x/Woche bzw. alle 3-5 Tage indiziert. Die dadurch benötigte hohe Anzahl an Injektionen ist für viele Patienten belastend, erfordert viel Zeit sowie eine vorausschauende Planung. Dieses sind wesentliche Gründe für das Auslassen von Injektionen, wodurch eine effektive Prophylaxe nicht mehr gewährleistet und infolgedessen das Blutungsrisiko erhöht ist. Daher besteht ein hoher Bedarf an neuen wirksamen und sicheren Therapien, die mit einer reduzierten Anzahl an belastenden Injektionen einhergehen.

Damoctocog alpha pegol deckt diesen Bedarf ab indem es, bei sehr guter Wirksamkeit und Sicherheit und einer verlängerten HWZ, eine Verlängerung des Injektionsintervalls auf bis zu alle 7 Tage ermöglicht.

Dies führt zu einer geringeren Belastung für den Patienten, zu einer Verringerung injektionsbedingter Nebenwirkungen und letztendlich zu einer Erhöhung der Lebensqualität.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für eine effektive Prophylaxe mit Damoctocog alfa pegol (Jivi®) werden 52 bis 104 Injektionen/Jahr benötigt. Innerhalb eines Jahres können im Vergleich zu Faktor VIII-Ersatztherapien mit einem Behandlungsmodus „im Abstand von 2-3 Tagen“ bis zu 131 Injektionen bzw. „2-3x wöchentlich“ bis zu 104 Injektionen je Patient vermieden werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 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 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Hämophilie A	2.840 bis 3.190

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 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 1-11: 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 ab 12 Jahren	Nicht quantifizierbar	2.840 bis 3.190

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 1-12 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 1-12: 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	484.056,56 - 679.540,94	1.280.329.601,20 - 2.018.236.591,80
A	Hämophilie A - 12 - < 18 Jahre	345.754,76 - 485.386,49	67.422.178,20 - 106.785.027,80

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-13 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 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
1.347.751.779,40 – 2.125.021.619,60

Geben Sie in Tabelle 1-14 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: 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 Hämophilie A-Patienten mit Substitutionsbedarf	484.056,56 - 679.540,94	1.280.329.601,20 - 2.018.236.591,80
A	Hämophilie A	12 - < 18 jährige Hämophilie A-Patienten mit Substitutionsbedarf	345.754,76 - 485.386,49	67.422.178,20 - 106.785.027,80

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 für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
1.347.751.779,40 – 2.125.021.619,60

Geben Sie in Tabelle 1-16 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: 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	Efmoroctocog alfa (Elocta [®])	Erwachsene	184.120,97 - 786.367,47	486.999.952,43 - 2.335.511.385,90		
			12- < 18 Jahre	143.205,20 - 581.228,13	27.925.013,03 - 127.870.188,60		
		Lonooctocog alfa (AFSTYLA)	Erwachsene	200.986,24 - 732.164,16	531.608.604,80 - 2.174.527.555,20		
			12- < 18 Jahre	143.561,60 - 559.890,24	27.994.512,00 - 123.175.852,80		
		Moroctocog alfa (ReFacto AF [®])	Erwachsene	246.443,05 - 739.329,15	651.841.867,25 - 2.195.807.575,50		
			12- < 18 Jahre	176.030,75 - 528.092,25	34.325.996,25 - 116.180.295,00		
		Octocog alfa (z. B. Kovaltry [®])	Erwachsene	237.718,21 - 713.154,62	628.764.660,16 - 2.118.069.233,28		
			12- < 18 Jahre	169.798,72 - 509.396,16	33.110.750,40 - 112.067.155,20		
		Rurioctocog alfa pegol (ADYNOVI)	Erwachsene	506.797,20 - 615.396,60	1.340.478.594,00 - 1.827.727.902,00		
			12- < 18 Jahre	361.998,00 - 470.597,40	70.589.610,00 - 103.531.428,00		
		Simooctocog alfa (z. B. Nuwiq)	Erwachsene	222.306,88 - 666.920,63	588.001.684,38 - 1.980.754.256,25		
			12- < 18 Jahre	158.790,63 - 476.371,88	30.964.171,88 - 104.801.812,50		
		Turoctocog alfa (NovoEight [®])	Erwachsene	269.642,10 - 654.845,10	713.203.354,50 - 1.944.889.947,00		
			12- < 18 Jahre	192.601,50 - 500.763,90	37.557.292,50 - 110.168.058,00		
		a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

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)

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

Die Behandlung mit Damoctocog alfa pegol (Jivi[®]) sollte unter der Überwachung eines Arztes erfolgen, der mit der Behandlung von Hämophilie vertraut ist.

Damoctocog alfa pegol (Jivi[®]) darf bei Patienten unter 12 Jahren und bei zuvor unbehandelten Patienten nicht angewendet werden. Damoctocog alfa pegol (Jivi[®]) darf nicht bei Patienten angewandt werden, die (i) eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, oder (ii) eine bekannte Überempfindlichkeit gegen Maus oder Hamsterproteine aufweisen.

Während der Behandlung wird eine geeignete Bestimmung der Faktor VIII-Spiegel empfohlen, um das Erreichen adäquater Faktor VIII-Spiegel zu bestätigen. Die nach Körpergewicht berechnete Dosis muss möglicherweise bei übergewichtigen Patienten angepasst werden (maximal 6.000 I.E./Injektion). Insbesondere bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der Substitutionstherapie durch Gerinnungstests (Faktor VIII-Aktivität im Plasma) unerlässlich.

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen können bei Anwendung von Damoctocog alfa pegol (Jivi[®]) auftreten. Wenn Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, sollten die Patienten angewiesen werden, die Anwendung des Arzneimittels sofort abzubrechen und ihren Arzt zu kontaktieren. Bei Anaphylaxie oder Schock sind die aktuellen medizinischen Behandlungsstandards zu befolgen.

Die Bildung neutralisierender Antikörper (Inhibitoren) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Das Risiko, Inhibitoren zu entwickeln, korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung sowie der Exposition gegenüber dem Faktor VIII. Dieses Risiko ist innerhalb der ersten 50 Expositionstage am größten, besteht allerdings lebenslang fort, wobei dies aber selten ist. In seltenen Fällen können sich Inhibitoren nach den ersten 50 Expositionstagen bilden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Generell sollten alle Patienten, die mit Faktor VIII-Produkten behandelt wurden, sorgfältig mittels klinischer Befunde und mit geeigneten Labortests hinsichtlich der potenziellen Entwicklung von Inhibitoren überwacht werden.

Bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren kann eine Substitutionstherapie mit Faktor VIII das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.

Wenn ein zentralvenöser Katheter (ZVK) erforderlich ist, sollte das Risiko von ZVK-assoziierten Komplikationen einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und ZVK-assoziierten Thrombosen berücksichtigt werden.

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sollten der Name und die Chargennummer des verabreichten Produktes dokumentiert werden.

Aufgrund des äußerst seltenen Auftretens von Hämophilie A bei Frauen liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Faktor VIII während der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Daher sollte Faktor VIII während der Schwangerschaft und Stillzeit nur nach eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden.

Die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von Damoctocog alfa pegol (Jivi®) sind im Anhang II der EU Produktinformation hinterlegt.