

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Turoctocog alfa pegol (Esperoct®)

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.07.2019

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	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27

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: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Übersicht über die Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Turoctocog alfa pegol (Ergebnisse der Einzelstudien und des Vorher-Nachher-Vergleichs)	17
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	23
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	24
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABR	Annualisierte Blutungsrate
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EQ-5D-VAS	<i>European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analogue Scale</i>
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschusses
HRQoL	gesundheitsbezogene Lebensqualität (<i>Health-related quality of life</i>)
I.E.	Internationale Einheit
KI	Konfidenzintervall
LQ	Lebensqualität
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
OECD	Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung
PEG	Polyethylenglykol
Q4D	Injektionsintervall von einer Injektion alle 4 Tage
Q7D	Injektionsintervall von einer Injektion alle 7 Tage
SD	Standardabweichung
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
V13	Letzter Besuch der Hauptphase („ <i>end of main</i> “),
V17	Letzter Besuch der Extensionsphase I
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
ZVK	Zentraler Venenkatheter

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:	Novo Nordisk Pharma GmbH
Anschrift:	Brucknerstraße 1 D-55127 Mainz

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

Name:	Dr. Katharina Thiele
Position:	Director Market Access & Public Affairs
Adresse:	Brucknerstraße 1 D-55127 Mainz
Telefon:	+49 6131 903-1330 +49 152 229 698 13
Fax:	+49 6131 903-1287
E-Mail:	KTTL@novonordisk.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novo Nordisk A/S
Anschrift:	Novo Allé 2880 Bagsværd Denmark

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:	Turoctocog alfa pegol
Handelsname:	Esperoct®
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)

Turoctocog alfa pegol (Esperoct®) ist ein PEGyliertes Konjugat des bereits in der Versorgung etablierten Wirkstoffs Turoctocog alfa (NovoEight®). Bei der PEGylierung wird ein 40 kDa großes Polyethylenglykol(PEG)-Polymer an das Turoctocog alfa-Molekül gebunden. Durch die PEGylierung wird der Abbau von Turoctocog alfa pegol im menschlichen Körper verlangsamt. Daher hat es im Vergleich zum nicht PEGylierten Wirkstoff eine verlängerte Halbwertszeit und ist dadurch länger wirksam. Die enzymatische Aktivität bleibt durch die PEGylierung hingegen unverändert.

Turoctocog alfa pegol wird als rekombinant hergestellter Gerinnungsfaktor VIII zur Substitutionstherapie bei Patienten mit Hämophilie A eingesetzt. Der Wirkmechanismus besteht darin, den bei Patienten mit Hämophilie A fehlenden Faktor VIII zu ersetzen. Turoctocog alfa pegol unterscheidet sich im Wirkmechanismus nicht von dem physiologisch im menschlichen Körper gebildeten Faktor VIII. Ziel der Prophylaxetherapie ist es, den Faktor VIII-Spiegel im Plasma dauerhaft anzuheben und dadurch eine suffiziente Hämostase wiederherzustellen. Hierdurch kann das Risiko sowohl spontaner als auch traumatischer Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A reduziert werden.

Im Gegensatz zu Faktor VIII-Präparaten mit Standard-Halbwertszeit können durch das halbwegszeitverlängerte Turoctocog alfa pegol Blutungen auch bei verlängerten Injektionsintervallen effektiv verhindert werden, da die höheren Faktor VIII-Spiegel zu einer langanhaltenden Blutgerinnung führen. Dies senkt zum einen das Blutungsrisiko und verbessert auch die Lebensqualität der Hämophilie-Patienten durch eine verringerte Injektionshäufigkeit.

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 Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).	20.06.2019	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	–

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	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 12 Jahre	Rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Die vom G-BA im Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) vom 09.11.2018 (Vorgangsnummer 2018-B-190) festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für den Wirkstoff Turoctocog alfa pegol zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A lautet:

„Rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate“.

Novo Nordisk folgt der vom G-BA bestimmten zVT, ist aber der Ansicht, dass insbesondere die von der zVT umfassten halbwertszeitverlängerten Faktor VIII-Präparate als geeignete zVT betrachtet werden sollten. Diese Faktor VIII-Präparate haben eine verlängerte Wirksamkeit und mit Turoctocog alfa pegol vergleichbare pharmakokinetische Eigenschaften. Zu den derzeit zugelassenen halbwertszeitverlängerten Faktor VIII-Präparaten gehören: Efmoroctocog alfa (Elocta[®]), Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) und Damoctocog alfa pegol (Jivi[®]).

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)

Studienprogramm zu Turoctocog alfa pegol

Pathfinder™2

Bei der Studie Pathfinder™2 handelt es sich um eine multizentrische, multinationale, offene, nicht randomisierte Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Turoctocog alfa pegol bei der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A untersucht. In der Hauptphase der Studie wurden die Patienten prophylaktisch (50 I.E./kg, eine Injektion alle 4 Tage (Q4D) oder 2 × wöchentlich) oder bei Bedarf (20–75 I.E./kg, als Einmaldosis zur Behandlung von Blutungsepisoden) behandelt. Die Studie untersucht primär die Sicherheit und die Wirksamkeit von Turoctocog alfa pegol während der prophylaktischen Behandlung. Im Anschluss daran wurde in der Extensionsphase (Extensionsphase I und II) die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Turoctocog alfa pegol untersucht. Dabei wurde ein verlängertes Dosierungsintervall bei Prophylaxe (eine Injektion alle 7 Tage, Q7D) untersucht.

Pathfinder™3

Bei der Studie Pathfinder™3 handelt es sich um eine einarmige, multizentrische, multinationale, offene Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Turoctocog alfa pegol während schwerer Operationen untersucht wurde.

Vorher-Nachher-Vergleich im Rahmen der Studie Pathfinder™2

Das nach Guideline der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) erstellte Studienprogramm zur Zulassung von Turoctocog alfa pegol erfolgte ohne Vergleichsgruppe. Die Zulassung von Turoctocog alfa pegol basiert somit auf Studien ohne aktiven Komparator.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die frühe Nutzenbewertung wurde *post hoc* ein Vorher-Nachher-Vergleich durchgeführt. Dabei wird die Prophylaxe mit Turoctocog alfa pegol mit der Prophylaxe vor Studienbeginn verglichen. Da keine randomisierten vergleichenden Studien zur Zulassung von Turoctocog alfa pegol durchgeführt wurden und keine randomisierten vergleichenden Studien mit aktivem Komparator in der systematischen Literaturrecherche identifiziert werden konnten, wird für die Begründung des Zusatznutzens dieser Vorher-Nachher-Vergleich herangezogen. Diese Methode entspricht der Verfahrensordnung nach § 5 Abs. 3 AM-NutzenV, weil damit die „best-verfügbare Evidenz“ für Turoctocog alfa pegol in der Indikation Hämophilie A dargestellt wird.

Bei der Studie Pathfinder^{TM2} handelt es sich um eine multizentrische, internationale Zulassungsstudie, die insgesamt in 22 Ländern durchgeführt wurde. Als zusätzliche Analyse mit dem Ziel, die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zu untersuchen, wurde der oben beschriebene Vorher-Nachher-Vergleich ergänzend mit einer Teilpopulation durchgeführt. Diese Teilpopulation umfasst ausschließlich Patienten, die zulassungskonform und entsprechend den Anwendungsempfehlungen behandelt wurden und deren Behandlung in Länder durchgeführt wurde, welche die Kriterien der wirtschaftlichen und sozialen Entwicklung der Länder der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) erfüllen.

Medizinischer Nutzen von Turoctocog alfa pegol

Blutungsfrei waren 40,0 % der Patienten in der Gesamtpopulation der Hauptphase der Studie Pathfinder^{TM2}, die prophylaktisch mit 50 I.E./kg Turoctocog alfa pegol (eine Injektion alle 4 Tage (Q4D) oder 2 × wöchentlich) behandelt wurden. Der Median der annualisierten Blutungsraten (ABR) lag dabei, inklusive imputierter Blutungsereignisse, bei 1,33 Blutungsereignissen pro Jahr; für die ABR basierend auf beobachteten Blutungsereignissen lag der Median bei 1,18 Blutungsereignissen pro Jahr. Das hämostatische Ansprechen wurde bei 83,7 % der aufgetretenen Blutungen als erfolgreich beurteilt. Während Operationen (erhoben in der Studie Pathfinder^{TM3}) wurde das hämostatische Ansprechen bei 95,6 % der Operationen als Erfolg beurteilt. Faktor VIII-Hemmkörper entwickelte während der gesamten Studiendauer ein Patient. Insgesamt sind wenige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) aufgetreten, die mit der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol in Verbindung stehen. Die Ergebnisse zeigen, dass die Behandlung und die Prophylaxe von Blutungen mit Turoctocog alfa pegol sicher und effektiv ist.

Zusätzlich zu der nach Fachinformation empfohlenen Dosierung von 50 I.E./kg mit einem Q4D-Injektionsintervall wurde in der Extensionsphase der Studie Pathfinder^{TM2} ein Prophylaxe-Regime mit einer Dosierung von 75 I.E./kg im Q7D-Injektionsintervall bei Patienten mit einem geringen Blutungsrisiko (≤ 2 Blutungen in den letzten 6 Monaten) untersucht. Für diese Patienten konnte gezeigt werden, dass ein Q7D-Prophylaxeregime mit Turoctocog alfa pegol ebenfalls effektiv Blutungen verhindern kann.

Medizinischer Zusatznutzen von Turoctocog alfa pegol

Die im folgenden dargestellten Effektschätzer wurden *post hoc* berechnet. Details der Methodik sind Modul 4 zu entnehmen. Der medizinische Zusatznutzen von Turoctocog alfa pegol wird aus den Ergebnissen des Vorher-Nachher-Vergleichs abgeleitet.

Mortalität

Während der gesamten Studiendauer ist ein Todesfall eingetreten. Bei dem verstorbenen Patienten wurde zuvor ein Pankreaskarzinom mit Metastasen diagnostiziert. Dieser Todesfall wurde nicht mit der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol in Verbindung gebracht.

Morbidität**Annualisierte Blutungsraten (ABR)**

Die Blutungsraten wurden in der Gesamtpopulation während der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol im Vergleich zu den Blutungsraten vor Studienbeginn signifikant reduziert. Die ABR wird, je nach Erhebungszeitpunkt, als Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SD) oder Poisson Schätzer mit 95 % Konfidenzintervall (KI) sowie als Median mit Spannweite angegeben. Die Reduktion der Blutungsraten während der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol wird im Folgenden als prozentuale Reduktion dargestellt.

Hauptphase (Q4D):ABR vor Studienbeginn:

MW (SD) = 5,99 (10,80);

Median (min, max) = 2,00 (0,00; 100,00)

ABR während der Studie (beobachtete Blutungen):

Poisson Schätzer = 3,04 (95 % KI [2,45; 3,77]);

Median (min, max) = 1,18 (0,00; 28,42);

ABR während der Studie (imputierte Blutungen):

Poisson Schätzer = 3,70 (95 % KI [2,94; 4,66]);

Median (min, max) = 1,33 (0,00; 28,42)

Reduktion der ABR = 0,47 (95 % KI [0,22; 0,64])

Extensionsphase I (Q4D):ABR vor Studienbeginn:

MW (SD) = 5,99 (10,80);

Median (min, max) = 2,00 (0,00; 100,00)

ABR während der Studie (beobachtete Blutungen):

Poisson Schätzer = 2,87 (95 % KI [2,31; 3,57]);

Median (min, max) = 1,11 (0,00; 27,59)

ABR während der Studie (imputierte Blutungen):

Poisson Schätzer = 3,27 (95 % KI [2,59; 4,11]);

Median (min, max) = 1,36 (0,00; 27,59)

Reduktion der ABR = 0,54 (95 % KI [0,34; 0,69])

Extensionsphase II (Q4D):ABR vor Studienbeginn:

MW (SD) = 5,99 (10,80);

Median (min, max) = 2,00 (0,00; 100,00)

ABR während der Studie (beobachtete Blutungen):

Poisson Schätzer = 2,37 (95 % KI [1,91; 2,95]);

Median (min, max) = 0,85 (0,00; 21,49)

ABR während der Studie (imputierte Blutungen):

Poisson Schätzer = 2,60 (95 % KI [2,06; 3,27]);

Median (min, max) = 0,99 (0,00; 25,19);

Reduktion der ABR = 0,63 (95 % KI [0,46; 0,75])

Der Unterschied wird als klinisch-relevant angesehen, da bereits das Verhindern einer Blutungsepisode als klinisch-relevant gilt. Dieser Vorteil fällt für die Extensionsphase, d. h. nach längerer Behandlung mit Turoctocog alfa pegol, deutlicher aus als für die Hauptphase der Studie. Der Unterschied besteht auch für die Subpopulation der zulassungskonform behandelten OECD-Population und ist auch hier für die Extensionsphase I und die Extensionsphase II statistisch signifikant. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse des Endpunkts ABR auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation werden für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Faktor VIII-Talspiegel

Faktor VIII-Talspiegel wurden während der Haupt- und Extensionsphase I der Studie PathfinderTM2 erhoben. Turoctocog alfa pegol ist im Vergleich zu Faktor VIII-Präparaten mit Standard-Halbwertszeit länger wirksam und es können höhere Talspiegel erreicht werden.

Halbwertszeitverlängerung = 1,56 (95 % KI [1,42; 1,72])

Hauptphase: Faktor VIII-Talspiegel = 3,0 % (95 % KI [2,6; 3,4])Extensionsphase I: Faktor VIII-Talspiegel = 2,6 % (95 % KI [2,1; 3,2])

Die derzeitigen Therapieempfehlungen zielen darauf ab, die Faktor VIII-Aktivität der Hämophilie A-Patienten dauerhaft über 3 % zu erhalten. Da Faktor VIII-Talspiegel direkt vor der nächsten Injektion bestimmt werden, stellen sie die geringstmögliche Faktor VIII-Aktivität dar. Die mit Turoctocog alfa pegol in der Hauptphase erzielten Faktor VIII-Talspiegel liegen im Mittel im Bereich der empfohlenen Faktor VIII-Aktivität von 3 %. Mit dieser Faktor VIII-Aktivität kann das Risiko für Blutungen reduziert werden.

EQ-5D-VAS

Der EQ-5D-VAS wurde für die Haupt- und Extensionsphase I der Studie PathfinderTM2 ausgewertet. Der allgemeine Gesundheitszustand, gemessen mittels EQ-5D-VAS, verbesserte sich statistisch signifikant während der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol zum Ende der Hauptphase im Vergleich zur Vortherapie. Zum Ende der Extensionsphase I ergab sich im Vergleich zur Vortherapie eine numerische Verbesserung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hauptphase: Verbesserung im EQ-5D-VAS = 2,1 (95 % KI [0,3; 3,9]).

Extensionsphase I: Verbesserung im EQ-5D-VAS = 1,9 (95 % KI [-0,5; 4,3]).

Trotz signifikanter Verbesserung während der Hauptphase, lässt sich nicht sicher ausschließen, dass der therapeutische Effekt von Turoctocog alfa pegol bezogen auf allgemeinen Gesundheitszustand gemessen mit dem EQ-5D-VAS außerhalb eines klinisch-relevanten Bereichs liegt. Insgesamt ist der allgemeine Gesundheitszustand bei der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol mindestens als gleichwertig im Vergleich zur Vortherapie anzusehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)***Haem-A-QoL***

Der Haem-A-QoL wurde für die Haupt- und Extensionsphase I der Studie Pathfinder^{TM2} ausgewertet. Während der Hauptphase der Studie Pathfinder^{TM2} haben sich im Vergleich zur Vortherapie die Domänen körperliche Gesundheit, Gefühle, Selbsteinschätzung und Arbeit/Schule sowie der Gesamtscore signifikant im Vergleich zur Vortherapie verbessert.

Hauptphase:

„körperliche Gesundheit“ = -8,5 (95 % KI [-11,4; -5,6])

„Gefühle“ = -3,5 (95 % KI [-6,4; -0,7])

„Selbsteinschätzung“ = -2,9 (95 % KI [-5,8; 0,0])

„Arbeit/Schule“ = -4,8 (95 % KI [-7,8; -1,7])

Gesamtscore = -2,3 (95 % KI [-3,7; -0,8])

Während der Extensionsphase I ergab sich im Vergleich zur Vortherapie eine signifikante Verbesserung in der Domäne körperliche Gesundheit.

Extensionsphase I:

„körperliche Gesundheit“ = -4,5 (95 % KI [-8,1; -0,9])

Bei den Verbesserungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass die Effekte außerhalb eines nicht klinisch-relevanten Bereichs liegen. Nachgewiesen werden konnte, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei der Therapie mit Turoctocog alfa pegol mindestens als gleichwertig im Vergleich zur Vortherapie ist.

Sicherheit

Während der gesamten Studiendauer von Pathfinder^{TM2} (Haupt- und Extensionsphase I + II) berichteten 158 von 177 der Patienten (89,3 %) im Q4D-Prophylaxe-Arm insgesamt 1.171 UE. Im Q7D-Prophylaxe-Arm wurden bei 51 von 61 Patienten (83,6 %) der Patienten insgesamt 315 UE registriert. Der Anteil der SUE betrug im Q4D-Prophylaxe-Arm 13,0 % (35 SUE) und im Q7D-Arm 9,8 % (10 SUE).

Während der gesamten Studie hat ein Patient (von 177 Patienten, die prophylaktisch behandelt worden sind) Faktor VIII-Hemmkörper entwickelt und musste daraufhin die Studie abbrechen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es gab einen Todesfall. Der verstorbene Patient wurde prophylaktisch mit 50 I.E/kg (Q4D) Turoctocog alfa pegol behandelt. Dieser Todesfall ist Folge eines metastasierten Pankreaskarzinoms und ein Zusammenhang mit der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol wurde nicht festgestellt.

Insgesamt brachen 5 (2,8%) von 177 Patienten die Studie aufgrund von SUE ab.

Geben Sie in Tabelle 1-8 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 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 12 Jahre	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)

Abschließende Beurteilung zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Eine Übersicht der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Turoctocog alfa pegol ist in Tabelle 1-9 dargestellt.

Turoctocog alfa pegol senkt die annualisierte Blutungsrate im Vergleich zur Vortherapie

Mit dem halbwertszeitverlängerten Faktor VIII-Produkt Turoctocog alfa pegol können bei niedriger Injektionsfrequenz dauerhaft höhere Faktor VIII-Talspiegel im Vergleich zu Faktor VIII-Präparaten mit Standard-Halbwertszeit erreicht werden. In der Studie Pathfinder™2 konnte gezeigt werden, dass die über einen Zeitraum von mehreren Monaten erhöhten Faktor VIII-Talspiegel dazu beitragen, das Blutungsrisiko der Patienten zu senken. Dazu wurde die ABR vor Studieneintritt (d. h. während der Behandlung mit einem Standard-Faktor VIII-Präparat) mit der ABR während der Studie (d. h. während der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol) verglichen.

Im Vorher-Nachher-Vergleich zeigt sich, dass die Blutungsraten bei der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol im Vergleich zur Vorbehandlung signifikant gesenkt werden. Anders als für die Gesamtpopulation liegt ein statistisch signifikanter Unterschied der zulassungskonform-behandelten OECD-Population, erst zum Ende der Extensionsphase I, d. h. nach einer längeren Behandlung mit Turoctocog alfa pegol, vor. Insgesamt wird für den Endpunkt ABR auf Basis des Vorher-Nachher-Vergleichs und unter Berücksichtigung der Limitationen dieses Vergleichs (insbesondere durch mögliche Verzerrungen durch Länder-Effekte und potenziell unterschiedlicher Compliance der Patienten vor und während der Studie) davon ausgegangen, dass ein Zusatznutzen vorliegt. Für den Endpunkt ABR wird auf Grund der limitierten Vergleichsdaten gemäß AM-NutzenV § 5 Abs. 7, Punkt 4 ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** beansprucht.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbesserte sich während der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol

Bei den Ergebnissen der gesundheitsbezogenen LQ (Haem-A-QoL) kann trotz erreichter signifikanter Unterschiede auf Basis der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) nicht sicher ausgeschlossen werden, dass die signifikanten Verbesserungen unter Therapie mit Turoctocog alfa pegol im Vergleich zur Vortherapie in einem klinisch nicht relevanten Bereich liegen.

Dennoch sind die Verbesserungen im Gesamtergebnis des Haem-A-QoL und in der Domäne körperliche Gesundheit, die als besonders relevant gilt, da sie mit der größten Beeinträchtigung der LQ der Hämophilie-Patienten assoziiert ist, statistisch signifikant. Daher besteht für den Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ in der Gesamtschau gegenüber der zVT ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen**. Der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten bei der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol ist mindestens als gleichwertig im Vergleich zur zVT einzustufen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abschließende Beurteilung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa pegol

Zusammenfassend ergibt sich für Turoctocog alfa pegol auf Grundlage der erhöhten Faktor VIII-Talspiegel bei geringer Injektionsfrequenz, verbesserten Blutungsraten, verbesserter LQ und einem mindestens gleichwertigen allgemeinen Gesundheitszustand im Vergleich zur Vorbehandlung unter Berücksichtigung der Limitationen der Datenlage ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV.

Tabelle 1-9: Übersicht über die Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Turoctocog alfa pegol (Ergebnisse der Einzelstudien und des Vorher-Nachher-Vergleichs)

Zeitpunkt	Gesamtpopulation ⁷			Zulassungskonform-behandelte OECD-Population ⁷			Ausmaß des Zusatznutzens
	V13 vs. Vortherapie	V17 vs. Vortherapie	EOT ⁶ vs. Vortherapie	V13 vs. Vortherapie	V17 vs. Vortherapie	EOT ⁶ vs. Vortherapie	
Mortalität							
Während der gesamten Studiendauer, ist nur ein einziger Todesfall eingetreten, der laut Prüfartz nicht mit der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol im Zusammenhang steht. Zu dieser Endpunktkategorie liegen keine vergleichenden Daten vor und deshalb wird die Mortalität nicht zur Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.							nicht belegt
Morbidität							
Annualisierte Blutungsrate (ABR)							
<i>Prophylaxe mit 50 I.E./kg, Q4D</i>							
Blutungs-raten MWD (SD) ¹	-2,76 (10,99)	-3,07 (11,05)	-3,32 (11,01)	-1,36 (6,30)	-1,68 (5,90)	-1,88 (5,77)	nicht quantifizierbar
Reduktion [95 % KI] ⁵	0,47 [0,22; 0,64]	0,54 [0,34; 0,69]	0,63 [0,46; 0,75]	0,29 [-0,14; 0,56]	0,41 [0,11; 0,61]	0,53 [0,31; 0,69]	
p-Wert	p = 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,157	p = 0,012	p < 0,001	
Hedges' g [95 % KI]	-0,3 [-0,6; -0,1]	-0,4 [-0,6; -0,1]	-0,4 [-0,7; -0,2]	–	-0,3 [-0,7; 0,0]	-0,4 [-0,7; 0,0]	
Talspiegel²							
Halbwerts-zeit-unterschied [95 % KI] ³	1,56 [1,42; 1,72]			–			nicht quantifizierbar
Talspiegel in % [95 % KI]	3,0 [2,6; 3,4]	2,6 [2,1; 3,2]	–	2,5 [2,0; 3,0]	2,0 [1,5; 2,7]	–	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zeitpunkt	Gesamtpopulation ⁷			Zulassungskonform-behandelte OECD-Population ⁷			Ausmaß des Zusatznutzens
	V13 vs. Vortherapie	V17 vs. Vortherapie	EOT ⁶ vs. Vortherapie	V13 vs. Vortherapie	V17 vs. Vortherapie	EOT ⁶ vs. Vortherapie	
EQ-5D-VAS							
MWD [95 % KI]	2,1 [0,3; 3,9]	1,9 [-0,5; 4,3]	–	0,9 [-1,9; 3,7]	1,0 [-2,7; 4,7]	–	nicht belegt
p-Wert	p = 0,021	p = 0,120	–	p = 0,537	p = 0,595	–	
Hedges' g [95 % KI]	0,1 [-0,1; 0,3]	–	–	–	–	–	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)							
Haem-A-QoL ⁴							
<i>Domäne: körperliche Gesundheit</i>							
MWD [95 % KI]	-8,5 [-11,4; -5,6]	-4,5 [-8,1; -0,9]	–	-3,4 [-7,4; 0,6]	-2,7 [-7,5; 2,2]	–	nicht quantifizierbar
p-Wert	p < 0,001	p = 0,014	–	p = 0,092	p = 0,276	–	
Hedges' g [95 % KI]	-0,3 [-0,6; -0,1]	-0,2 [-0,4; 0,1]	–	–	–	–	
<i>Domäne: Gefühle</i>							
MWD [95 % KI]	-3,5 [-6,4; -0,7]	-1,5 [-4,6; 1,5]	–	-2,4 [-6,5; 1,7]	0,3 [-4,1; 4,7]	–	nicht belegt
p-Wert	p = 0,016	p = 0,323	–	p = 0,241	p = 0,906	–	
Hedges' g [95 % KI]	-0,2 [-0,4; 0,1]	–	–	–	–	–	
<i>Domäne: Selbsteinschätzung</i>							
MWD [95 % KI]	-2,9 [-5,8; 0,0]	-1,3 [-4,4; 1,8]	–	-2,5 [-6,6; 1,6]	-1,2 [-5,3; 2,8]	–	nicht belegt
p-Wert	p = 0,048	p = 0,404	–	p = 0,229	p = 0,544	–	
Hedges' g [95 % KI]	-0,1 [-0,4; 0,1]	–	–	–	–	–	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zeitpunkt	Gesamtpopulation ⁷			Zulassungskonform-behandelte OECD-Population ⁷			Ausmaß des Zusatznutzens
	V13 vs. Vortherapie	V17 vs. Vortherapie	EOT ⁶ vs. Vortherapie	V13 vs. Vortherapie	V17 vs. Vortherapie	EOT ⁶ vs. Vortherapie	
<i>Domäne: Arbeit/Schule</i>							
MWD [95 % KI]	-4,8 [-7,8; -1,7]	-3,4 [-7,1; 0,2]	–	-5,9 [-10,5; -1,4]	-3,3 [-9,2; 2,6]	–	nicht belegt
p-Wert	p = 0,003	p = 0,064	–	p = 0,011	p = 0,265	–	
Hedges' g [95 % KI]	-0,2 [-0,5; 0,0]	–	–	-0,3 [-0,6; 0,1]	–	–	
<i>Gesamtergebnis Haem-A-QoL</i>							
MWD [95 % KI]	-2,3 [-3,7; -0,8]	-1,4 [-3,3; 0,4]	–	-1,1 [-3,1; 0,9]	-1,4 [-3,9; 1,0]	–	nicht quantifizierbar
p-Wert	p = 0,002	p = 0,133	–	p = 0,269	p = 0,242	–	
Hedges' g [95 % KI]	-0,1 [-0,4; 0,1]	–	–	–	–	–	
Sicherheit							
<p>Während der gesamten Studiendauer (Haupt- und Extensionsphase I und II), haben sich bei 1 von 177 Patienten (0,6 %) Faktor VIII-Hemmkörper gebildet. Die Faktor VIII-Hemmkörperrate beträgt insgesamt 0,13 % pro PTP-Patientenjahr (1 Hemmkörper bezogen auf 785 Patientenjahre).</p> <p>Bei den weiteren aufgetreten SUE bestand laut Prüfarzt überwiegend kein Zusammenhang zur Behandlung mit Turoctocog alfa pegol. Außerdem kann bereits durch die Zulassung von einer ausreichenden Sicherheit der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol ausgegangen werden.</p> <p>Zu dieser Endpunktkategorie liegen keine vergleichenden Daten vor und deshalb wird die Sicherheit nicht zur Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.</p>							Kein erhöhtes Schadenspotenzial
<p>¹⁾ Eine MWD von ≤ -1 gilt als klinisch-relevant, da bereits einzelne Blutungen langwierige Folgeschäden nach sich ziehen können.</p> <p>²⁾ Vergleichende Daten liegen nur für die Halbwertszeiten vor.</p> <p>³⁾ Das Ergebnis zum Unterschied der Halbwertszeiten wurde der Publikation Tiede <i>et al.</i> 2013 entnommen.</p> <p>⁴⁾ Es werden nur die Domänen dargestellt, die bei mindestens einem Vergleich signifikant unterschiedlich waren.</p> <p>⁵⁾ Die Reduktion der Blutungsraten ist „1 minus relatives Risiko der ABR“. Das relative Risiko der ABR ist dabei das Verhältnis des Poisson Schätzers der ABR während der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol zur mittleren ABR während der Vortherapie.</p> <p>⁶⁾ Zum Zeitpunkt EOT wird nur der Vorher-Nachher-Vergleich der ABR dargestellt. Daten zu den Faktor VIII-Talspiegeln wurden zu diesem Zeitpunkt nicht erhoben. Für den EQ-5D-VAS und den Haem-A-QoL war eine valide Auswertung möglich, da die Rücklaufquoten zu gering waren.</p> <p>⁷⁾ Die Anzahl der Patienten kann sich je nach Endpunkt und Zeitpunkt der Erhebung unterscheiden. Für die Angaben zur Patientenzahl wird auf Abschnitt 4.3 in Modul 4 verwiesen.</p> <p>ABR: Annualisierte Blutungsrate; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; V13: Ende der Hauptphase; V17: Ende der Extensionsphase I, EOT: Ende der Studie/Ende der Extensionsphase II; Q4D: Injektionsintervall alle 4 Tage; PTP: Zuvor behandelte Patienten (<i>previously treated patients</i>)</p>							

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)

Turoctocog alfa pegol (Esperoct®) ist gemäß Fachinformation angezeigt zur „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel)“. Aufgrund des X-chromosomal rezessiven Erbgangs der Hämophilie A besteht die Zielpopulation in der Regel aus männlichen Patienten. Wie häufig und schwerwiegend die Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A sind, hängt wesentlich vom Faktor VIII-Aktivitätslevel im Blut ab. Der Wirkmechanismus von Turoctocog alfa pegol besteht darin, den fehlenden Faktor VIII bei Patienten mit Hämophilie A zu substituieren und somit die Faktor VIII-Aktivität im Blut zu erhöhen und eine suffiziente Blutgerinnung wiederherzustellen. Außerdem wird vom G-BA, laut Beratungsgespräch vom 09.11.2018 (Beratungsanforderung 2018-B-190), vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der Indikation Hämophilie A um Faktor VIII-substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten handelt.

Die Zielpopulation von Turoctocog alfa pegol umfasst demzufolge männliche substitutionspflichtige Hämophilie A-Patienten ab einem Alter von 12 Jahren.

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)

Alle in Deutschland zugelassenen Faktor VIII-Präparate im Anwendungsgebiet „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A“ haben den gleichen Wirkmechanismus. Dieser gilt in der medizinischen Wissenschaft als allgemein bekannt und ihre Wirksamkeit als hinreichend belegt. Dementsprechend kann im Prinzip jedes zugelassene Faktor VIII-Präparat zuverlässig bei Hämophilie A-Patienten eingesetzt werden, um Blutungen zu behandeln oder zu verhüten. Dabei soll die prophylaktische Therapie eine Integration der Hämophilie A Patienten in ein normales soziales Leben ermöglichen, Komplikationen und Folgeschäden verhindern sowie eine normale Gelenkfunktion der Patienten erhalten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Allerdings können diese Therapieziele nicht bei allen Patienten vollständig erreicht werden. Die Gründe hierfür liegen im Zusammenspiel der Faktor VIII-Aktivität und der zum Teil unbefriedigenden Compliance der Patienten. Die Faktor VIII-Aktivitätsspiegel, insbesondere bei der Prophylaxe mit Faktor VIII-Präparaten mit Standard-Halbwertszeit, sind speziell gegen Ende des Dosisintervalls sehr niedrig, sodass die daraus resultierenden Faktor VIII-Talspiegel Blutungen nicht mehr ausreichend verhindern können. Um diese niedrigen Faktor VIII-Talspiegel zu umgehen, sind häufige Injektionen notwendig, die allerdings mit einer hohen Behandlungsbelastung verbunden sein können. Das kann dazu führen, dass unter Umständen von den Patienten auf einzelne Injektionen verzichtet wird.

Der therapeutische Bedarf in der Indikation liegt daher:

- in der Reduktion der klinischen Symptomatik durch höhere Faktor VIII-Talspiegel und
- in einer Steigerung der Therapietreue durch eine reduzierte Injektionshäufigkeit. Diese ermöglicht eine bessere Integration der Hämophilie A Patienten in ein normales soziales Leben.

Turoctocog alfa pegol kann diesen therapeutischen Bedarf decken. Es wird als halbwertszeitverlängertes Faktor VIII-Produkt langsamer im menschlichen Körper abgebaut und ermöglicht dadurch eine ausreichende Faktor VIII-Aktivität auch über einen längeren Zeitraum nach der Injektion. Mit Turoctocog alfa pegol als Substitutionstherapie kann die langfristige Sicherstellung höherer Talspiegel auch bei selteneren Injektionen erreicht werden. Da bei der zulassungskonformen Anwendung von Turoctocog alfa pegol weniger Injektionen notwendig sind als bei Standard-Präparaten, kann die subjektiv empfundene Behandlungsbelastung der Patienten verringert 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	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 12 Jahre	2.842–3.198 ^b
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die Anzahl der Patienten in der GKV setzt sich folgendermaßen zusammen: Erwachsene: 2.645–2.978 Patienten, Jugendliche (12–< 18 Jahre): 197–220 Patienten		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 12 Jahre	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 12 Jahre	Nicht quantifizierbar	2.842–3.198 ^b
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die Anzahl der Patienten in der GKV setzt sich folgendermaßen zusammen: Erwachsene: 2.645–2.978 Patienten, Jugendliche (12–< 18 Jahre): 197–220 Patienten				

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	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 12 Jahre	<u>Gesamt:</u> 454.818,00 € – 584.766,00 € <u>12– < 18 Jahre:</u> 454.818,00 € <u>Erwachsene:</u> 584.766,00 €	<u>Gesamt:</u> 1.636.305.216 € – 1.841.493.108 € <u>12– < 18 Jahre:</u> 89.599.146 € – 100.059.960 € <u>Erwachsene:</u> 1.546.706.070 € – 1.741.433.148 €
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
1.636.305.216 € – 1.841.493.108 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 12 Jahre	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 18 Jahre	584.766,00 €	1.546.706.070 € – 1.741.433.148
		Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, 12–<18 Jahre	454.818,00 €	89.599.146 € – 100.059.960 €

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
1.636.305.216 € – 1.841.493.108 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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				
Rekombinante Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit					
A	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 12 Jahre	Rurioctocog alfa pegol (Adynovi [®])	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 18 Jahre	390.710,32 € – 474.434,48 €	1.033.428.796 € – 1.412.865.881 €
			Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, $12 < 18$ Jahre	279.078,80 € – 362.802,96 €	54.978.524 € – 79.816.651 €
		Efmoroctocog alfa (Elocta [®])	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 18 Jahre	184.121,33 € – 786.368,08 €	487.000.918 € – 2.341.804.142 €
			Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, $12 < 18$ Jahre	143.205,56 € – 581.228,74 €	28.211.495 € – 127.870.323 €
		Damoctocog alfa pegol (Jivi [®])	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 18 Jahre	484.056,56 € – 679.540,94 €	1.280.329.601 € – 2.023.672.919 €
			Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, $12 < 18$ Jahre	368.804,80 € – 517.745,20 €	72.654.546 € – 113.903.944 €
Rekombinante Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate mit Standard-Halbwertszeit					
A	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 12 Jahre	Octocog alfa (z. B. Helixate NexGen [®])	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 18 Jahre	269.308,90 € – 807.926,70 €	712.322.041 € – 2.406.005.713 €
			Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, $12 < 18$ Jahre	192.363,50 € – 577.090,50 €	37.895.610 € – 126.959.910 €

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				
		Lonoctocog alfa (Afstyla [®])	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 18 Jahre	200.986,24 € – 732.164,16 €	531.608.605 € – 2.180.384.868 €
			Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, 12–<18 Jahre	143.561,60 € – 559.890,24 €	28.281.635 € – 123.175.853 €
		Moroctocog alfa (RefactoAF [®])	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 18 Jahre	246.443,66 € – 739.329,15 €	651.843.481 € – 2.201.722.209 €
			Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, 12–<18 Jahre	176.031,36 € – 528.092,25 €	34.678.178 € – 116.180.295 €
		Simoctocog alfa (Nuwiq [®])	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 18 Jahre	222.307,18 € – 666.921,54 €	588.002.491 € – 1.986.092.346 €
			Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, 12–<18 Jahre	158.790,32 € – 476.372,79 €	31.281.693 € – 104.802.014 €
		Turoctocog alfa (NovoEight [®])	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 18 Jahre	269.642,88 € – 654.845,88 €	713.205.418 € – 1.950.131.031 €
			Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, 12–<18 Jahre	192.602,28 € – 500.764,68 €	37.942.649 € – 110.168.230 €
Aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate					
A	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 12 JahreA	Fanhdi [®]	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 18 Jahre	210.874,56 € – 632.621,85 €	557.763.211 € – 1.883.947.869 €
			Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, 12–<18 Jahre	150.624,86 € – 451.872,75 €	29.673.097 € – 99.412.005 €
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)

Aus der Fachinformation von Turoctocog alfa pegol (Esperoct®) ergeben sich folgende Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung:

Die Behandlung mit Turoctocog alfa pegol sollte unter Aufsicht eines in der Behandlung der Hämophilie A erfahrenen Arztes erfolgen.

Grundsätzlich ist die Überwachung der Faktor VIII-Aktivität während der Behandlung empfohlen. Diese Überwachung dient auch eventuellen Anpassungen des Dosierungsschemas von Turoctocog alfa pegol. Die erforderliche Dosierung und Häufigkeit der Bedarfsbehandlung bei Blutungsepisoden orientiert sich am Schweregrad des Faktor VIII-Mangels, Ort und Ausmaß der Blutung, dem klinischen Zustand des Patienten sowie der individuell unterschiedlichen klinischen Wirksamkeit im Einzelfall. Notwendig ist ebenfalls die Überwachung der Faktor VIII-Aktivität bei schweren chirurgischen Eingriffen.

Für die Prophylaxe beträgt die empfohlene Anfangsdosis 50 I.E./kg Körpergewicht alle 4 Tage. Die maximale Einzeldosis beträgt 75 I.E./kg. Im Behandlungsverlauf der Prophylaxe können auf Grundlage erreichter Faktor VIII-Aktivitätsspiegel Dosierungen und Injektionshäufigkeiten von Turoctocog alfa pegol individuell angepasst werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Turoctocog alfa pegol bei zuvor unbehandelten Patienten wurde noch nicht untersucht und ist demzufolge noch nicht belegt. Auch wurden Frauen mit Hämophilie A bisher nicht untersucht und daher sollten Faktor VIII-Präparate während der Schwangerschaft und Stillzeit nur nach eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden.

Die Bildung von Faktor VIII-Hemmkörpern ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Das Risiko einer Hemmkörperentwicklung korreliert mit der Dauer der Exposition gegenüber dem Faktor VIII-Präparat, wobei das Risiko lebenslang besteht und innerhalb der ersten 50 Expositionstage am größten ist. Alle Patienten, insbesondere nach einem Wechsel des Faktor VIII-Präparats, sollten sorgfältig auf die Entwicklung von Hemmkörpern überwacht werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gegenanzeigen für die Behandlung mit Turoctocog alfa pegol sind Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile sowie bekannte allergische Reaktionen gegen Hamsterprotein. Außerdem kann bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren eine Substitutionstherapie mit Faktor VIII das kardiovaskuläre Risiko erhöhen. Wenn ein zentralvenöser Katheter (ZVK) erforderlich ist, sollte das Risiko einer damit assoziierten Komplikation einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und ZVK-assoziierten Thrombosen berücksichtigt werden.

Zur Rückverfolgbarkeit sollte jede Verabreichung mit dem Namen und der Chargennummer des Produktes dokumentiert werden, um die Zuordnung zwischen Patienten und der Charge des Arzneimittels zu bewahren.