



IQWiG-Berichte – Nr. 830

Turoctocog alfa pegol (Hämophilie A) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A19-58
Version: 1.0
Stand: 30.10.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Turoctocog alfa pegol (Hämophilie A) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

31.07.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-58

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:

- Patrick Möhnle, Abteilung für Transfusionsmedizin, Zelltherapeutika und Hämostaseologie, Klinik für Anästhesiologie, Klinikum der Universität München (LMU), München

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:

- Michael Köhler
- Katharina Biester
- Ulrich Grouven
- Stefan Kobza
- Ulrike Lampert
- Sonja Schiller
- Ulrike Seay

Schlagwörter: Turoctocog alfa pegol, Hämophilie A, Nutzenbewertung

Keywords: Turoctocog alfa pegol, Hemophilia A, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	6
2.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
2.5 Liste der eingeschlossenen Studien	9
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	10
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	10
2.6.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)	10
2.6.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4)	11
2.6.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung	12
2.6.3.2 Studienpool	13
2.6.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)	13
2.6.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)	13
2.6.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)	14
2.6.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	14
2.6.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	14
2.6.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	14
2.6.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	14
2.6.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)	14

2.6.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	14
2.6.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	15
2.6.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	15
2.6.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	15
3	Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie	16
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	16
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	16
3.1.3	Patienten in der GKV-Zielpopulation	16
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	17
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	17
3.2.1	Behandlungsdauer	18
3.2.2	Verbrauch	18
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	19
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	20
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	20
3.2.6	Versorgungsanteile	21
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	21
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	23
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	23
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	23
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	23
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26
5	Literatur	28
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	31

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Turoctocog alfa pegol	3
Tabelle 3: Turoctocog alfa pegol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	5
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Turoctocog alfa pegol	6
Tabelle 5: Turoctocog alfa pegol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	9
Tabelle 6: Turoctocog alfa pegol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	23
Tabelle 7: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation	23
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	24

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IE	Internationale Einheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
WFH	World Federation of Haemophilia

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Turoctocog alfa pegol gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.07.2019 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Turoctocog alfa pegol gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.07.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa pegol im Vergleich mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie A.

Gemäß der Festsetzung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Turoctocog alfa pegol

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten von 12 Jahren und älter mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel)	rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU benennt sowohl rekombinante als auch aus humanem Plasma gewonnene Faktor-VIII-Präparate als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit den vom G-BA festgelegten Optionen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die prophylaktische Behandlung gilt eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten. Für die Bewertung der Bedarfsbehandlung ist eine Studiendauer von mindestens 50 Expositionstagen zu gewährleisten.

Ergebnisse

Direkter Vergleich

Der pU identifiziert keine randomisierten oder nicht randomisierten Studien zum direkten Vergleich von Turoctocog alfa pegol mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weder zur

Prophylaxe noch zur Bedarfsbehandlung. Auch die Vollständigkeitsprüfung ergab keine direkt vergleichende Studie.

Weitere Untersuchungen

Der pU schließt in seinen Studienpool die nicht vergleichenden Studien Pathfinder 2 und Pathfinder 3 ein. Eine Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt er nicht durch.

Die Studie Pathfinder 2 ist eine offene, nicht kontrollierte Studie, in die bereits vorbehandelte Patienten mit schwerer Hämophilie A im Alter von 12 Jahren und älter eingeschlossen wurden. In der Studie wurden insgesamt 186 männliche Patienten entweder prophylaktisch oder nach Bedarf mit Turoctogog alfa pegol behandelt. Der pU berücksichtigt in seinem Dossier ausschließlich die prophylaktisch behandelten Patienten.

Die Studie Pathfinder 3 ist eine 1-armige, nicht vergleichende Studie, in der Turoctocog alfa pegol beim Blutungsmanagement während operativer Eingriffe untersucht wurde. Hierzu wurden 34 Teilnehmer der Studie Pathfinder 2 eingeschlossen, die sich einer schweren Operation unterziehen mussten.

Beide vom pU vorgelegten Studien sind zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet, da sie als nicht kontrollierte Studien keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Dass der pU keine Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gesucht hat, führt zu einem inhaltlich unvollständigen Studienpool und dazu, dass sich die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung nicht beantworten lässt.

Der pU stellt die Daten der Studie Pathfinder 3 in seinem Dossier lediglich deskriptiv dar. Einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie strebt er nicht an.

Auf Basis der Studie Pathfinder 2 führt der pU einen Vergleich der prophylaktischen Studienbehandlung mit Turoctocog alfa pegol gegenüber einer vor Studienbeginn erhaltenen individuellen prophylaktischen Behandlung mit anderen rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-VIII-Präparaten durch. Diese vor Studienbeginn erhaltene Prophylaxe ist damit nicht unter Studienbedingungen durchgeführt worden. Der Umstand, dass der pU nicht nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesucht hat, kann nicht durch einen Vorher-nachher-Vergleich, wie mit der Studie Pathfinder 2 durchgeführt, behoben werden. Die unter Studienbedingungen durchgeführte Therapie lässt sich nicht mit einer prophylaktischen Behandlung außerhalb der Studiensituation vergleichen. Dessen ungeachtet führt der pU seine Vorher-nachher-Vergleiche nur für Nutzenendpunkte durch, nicht aber für Endpunkte zu Nebenwirkungen.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa pegol vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von

Turoctocog alfa pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Turoctocog alfa pegol.

Tabelle 3: Turoctocog alfa pegol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten von 12 Jahren und älter mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel)	rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa pegol im Vergleich mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie A.

Gemäß der Festsetzung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Turoctocog alfa pegol

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten von 12 Jahren und älter mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel)	rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU benennt sowohl rekombinante als auch aus humanem Plasma gewonnene Faktor-VIII-Präparate als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit den vom G-BA festgelegten Optionen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die prophylaktische Behandlung gilt eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten. Für die Bewertung der Bedarfsbehandlung ist eine Studiendauer von mindestens 50 Expositionstagen zu gewährleisten.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Turoctocog alfa pegol (Stand zum 15.05.2019)
- bibliografische Recherche zu Turoctocog alfa pegol (letzte Suche am 03.06.2019)
- Suche in Studienregistern zu Turoctocog alfa pegol (letzte Suche am 04.06.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Turoctocog alfa pegol (letzte Suche am 15.08.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Direkter Vergleich

Der pU identifiziert keine randomisierten oder nicht randomisierten Studien zum direkten Vergleich von Turoctocog alfa pegol mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weder zur Prophylaxe noch zur Bedarfsbehandlung. Auch die Vollständigkeitsprüfung ergab keine direkt vergleichende Studie.

Weitere Untersuchungen

Der pU schließt in seinen Studienpool die nicht vergleichenden Studien Pathfinder 2 [3-6] und Pathfinder 3 [7] ein. Eine Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt er nicht durch.

Pathfinder 2

Pathfinder 2 ist eine offene, nicht kontrollierte Studie, in die bereits vorbehandelte Patienten mit schwerer Hämophilie A (Faktor-VIII-Aktivität < 1 %) im Alter von 12 Jahren und älter eingeschlossen wurden. Die Studie ist unterteilt in eine Hauptphase (7 bis 19 Monate) und 2 Extensionsphasen (insgesamt 65 Monate).

In der Hauptphase wurden insgesamt 186 männliche Patienten entweder prophylaktisch oder nach Bedarf mit Turoctocog alfa pegol behandelt. Die Prophylaxe erfolgte mit 50 IE/kg alle 4 Tage oder 2-mal wöchentlich, über insgesamt mindestens 50 Expositionstage bei 175 Patienten. 1 Patient wechselte im Studienverlauf das Therapieschema und wurde daher in beiden Behandlungsarmen mitgezählt.

Daneben erhielten 12 Patienten keine Prophylaxe, sondern eine Bedarfsbehandlung für akute Blutungen. Die Dosierung erfolgte mit 20 bis 75 IE/kg nach Bedarf.

Der pU berücksichtigt in Modul 4 A seines Dossiers die 12 Patienten mit Behandlung bei akuten Blutungen jedoch nicht, sondern leitet den Zusatznutzen von Turoctocog alfa pegol ausschließlich anhand der prophylaktisch behandelten Patienten ab.

In der 1. Extensionsphase wurden Patienten, die dafür geeignet waren, auf 1 von 2 Dosierungsintervallen zur Prophylaxe randomisiert. Sie bekamen Turoctocog alfa pegol entweder alle 4 oder alle 7 Tage verabreicht. Die Dosierung bei 7-tägigem Rhythmus betrug 75 IE/kg. Patienten, bei denen ≥ 2 Blutungen auftraten, mussten wieder zum 4-tägigen Rhythmus wechseln. In der 2. Extensionsphase konnten die Patienten in der Prophylaxe je nach Häufigkeit ihrer Blutungsepisoden zwischen dem 4-tägigen und dem 7-tägigen Applikationsintervall wechseln.

Pathfinder 3

Pathfinder 3 ist eine nicht vergleichende Studie, in der Turoctocog alfa pegol beim Blutungsmanagement während operativer Eingriffe untersucht wurde. Hierzu wurden 34 Teilnehmer der Studie Pathfinder 2 eingeschlossen, die sich einer schweren Operation unterziehen mussten. Hierzu zählen alle invasiven Eingriffe, bei denen eine Körperhöhle oder

Faszienebene geöffnet, eine mesenchymale Barriere überschritten, ein Organ entnommen oder die normale Anatomie verändert wurde. Die Operationen mussten eine mehrtägige Substitution mit Faktor-VIII-Präparaten erfordern.

Die Dosis von Turoctocog alfa pegol wurde in Abhängigkeit vom Faktor-VIII-Aktivitätslevel und der Schwere der Operation gemäß den Richtlinien der World Federation of Haemophilia (WFH) gewählt [8]. Die Behandlung erfolgte vor sowie bis zu 14 Tage nach der Operation.

Studien des pU sind nicht relevant für die Ableitung eines Zusatznutzens

Beide Studien des pU sind zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet, da sie als nicht kontrollierte Studien keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Dass der pU keine Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gesucht hat führt zu einem unvollständigen Studienpool und dazu, dass sich die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung nicht beantworten lässt (siehe Abschnitt 2.6.3.1).

Studie Pathfinder 3

Die Ergebnisse der Studie Pathfinder 3 stellt der pU lediglich „deskriptiv“ dar. Ein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet in der Studie nicht statt und wird vom pU auch nicht anderweitig angestrebt.

Vorher-nachher-Vergleich des pU auf Basis der Studie Pathfinder 2

Auf Basis der Studie Pathfinder 2 führt der pU einen Vergleich der prophylaktischen Studienbehandlung mit Turoctocog alfa pegol gegenüber einer vor Studienbeginn erhaltenen individuellen prophylaktischen Behandlung mit anderen rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-VIII-Präparaten durch. Zusätzlich stellt der pU Ergebnisse für eine post hoc gebildete Teilpopulation von Patienten dar, die aus OECD-Ländern stammen. Damit will der pU die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext adressieren. Laut pU hatten die Patienten dieser Population sowohl während der Studie als auch in der Vortherapie eine zulassungskonforme Langzeitprophylaxe erhalten.

Der Umstand, dass der pU nicht nach Studien gesucht hat, die die zweckmäßige Vergleichstherapie untersuchen, kann nicht durch einen Vorher-nachher-Vergleich, wie mit der Studie Pathfinder 2 durchgeführt, behoben werden. Die unter Studienbedingungen durchgeführte Therapie lässt sich nicht mit einer prophylaktischen Behandlung außerhalb der Studiensituation vergleichen. Dies gilt unabhängig von der Frage, ob die Vorbehandlung adäquat durchgeführt wurde. Dessen ungeachtet führt der pU seine Vorher-nachher-Vergleiche nur für Nutzenendpunkte durch (annualisierte Blutungsrate, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität), nicht aber für Endpunkte zu Nebenwirkungen.

Für seine Vorher-nachher-Vergleiche stellt der pU die Ergebnisse sowohl für die Gesamtpopulation der Studie Pathfinder 2 dar als auch jeweils für Jugendliche und Erwachsene getrennt sowie für die von ihm gebildete OECD-Population. Er führt Vorher-nachher-Vergleiche unter Betrachtung der unterschiedlichen Phasen der Studie Pathfinder 2 durch

(= Nachher-Daten). Unabhängig von der fehlenden Eignung der Vorher-nachher-Daten sind die vom pU dargestellten Unterschiede nicht so groß, dass sich aus ihnen ein Effekt zugunsten von Turoctocog alfa pegol ableiten ließe. Für die annualisierte Blutungsrate sowie weitere Endpunkte sind die Ergebnisse überdies teilweise nicht statistisch signifikant bzw. relevant. Das gilt sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die vom pU gebildete Teilpopulation.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa pegol vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Turoctocog alfa pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa pegol im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Turoctocog alfa pegol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten von 12 Jahren und älter mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel)	rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Turoctocog alfa pegol einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate als zweckmäßige Vergleichstherapie. Damit folgt er der Festsetzung des G-BA. Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.6.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Der pU beabsichtigt, den Zusatznutzen von Turoctocog alfa pegol in patientenrelevanten Endpunkten im Vergleich zu anderen rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-VIII-Präparaten bei der Behandlung von Patienten (≥ 12 Jahre) mit Hämophilie A auf Basis bestverfügbarer Evidenz nachzuweisen.

Die Fragestellung des pU ist weitgehend sachgerecht. Zur vom pU zu berücksichtigenden Evidenz siehe nachfolgende Kommentierung der Einschlusskriterien.

Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien des pU sind bis auf folgende Punkte sachgerecht:

Vergleichstherapie

Der pU macht bei der Benennung der Vergleichstherapie keine Einschränkungen. Dies wird damit begründet, dass auch nicht vergleichende Studien zu Turoctocog alfa pegol durchgeführt wurden und so gewährleistet werden soll, dass alle aussagekräftigen Studien identifiziert werden können.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Auch wenn er beabsichtigt, nicht vergleichende Studien einzuschließen, muss der pU dennoch Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifizieren, um einen Zusatznutzen ableiten zu können. Es wäre dem pU möglich gewesen, eine Informationsbeschaffung nach entsprechenden Studien zur Vergleichstherapie durchzuführen und diese dann auszuwerten. Eine solche Suche führt der pU nicht durch (siehe Abschnitt 2.6.3.1) Auf dieser Basis hätte dann geprüft werden können, ob sich aus dem Vergleich einzelner Studienarme ein dramatischer Effekt zugunsten oder zuungunsten von Turoctocog alfa pegol gegenüber der Vergleichstherapie ergäbe.

Mit seinem Vorgehen setzt der pU die in seiner Fragestellung getroffene Festlegung, den Zusatznutzen von Turoctocog alfa pegol gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, unvollständig um.

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Da der pU keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien einschließt, werden die vom pU ausgewählten Endpunkte nicht kommentiert.

Studientypen

Der pU schließt auch nicht vergleichende Studien in seine Bewertung ein. Er beruft sich dabei auf die Leitlinie der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) [9]. Dem zufolge seien zum Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit von Faktor-VIII-Präparaten keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) notwendig. Das Vorgehen des pU für die Nutzenbewertung ist nicht sachgerecht. Das Argument, die EMA fordere für die Zulassung von Faktor-VIII-Präparaten keine RCTs, ist für die vorliegende Nutzenbewertung irrelevant, da beide Verfahren unterschiedliche Zielsetzungen haben. Aber selbst wenn keine RCT zum direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorläge, ist es doch mindestens erforderlich, Studien mit Vergleichsdaten zu identifizieren. Allein auf Basis nicht kontrollierter Studien ohne Vergleichsdaten lässt sich kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Dies stellt keinen Widerspruch zur Zulassungsentscheidung der EMA dar.

Studiendauer

Der pU setzt als Mindeststudiendauer 6 Monate an, da die EMA diese Mindestdauer für Präparate vorgibt, die zur langfristigen Prophylaxe zugelassen werden sollen [9]. Diese Festlegung ist für Studien zur Prophylaxebehandlung sachgerecht. Der pU äußert sich allerdings nicht zur Studiendauer für die Bedarfsbehandlung, die ebenfalls vom Anwendungsgebiet von Turoctocog alfa pegol umfasst ist. Die Leitlinie der EMA beschreibt, dass für die Beurteilung einer Bedarfsbehandlung eine Expositionsdauer von mindestens 50 Tagen vorausgesetzt wird. Daher werden die Einschlusskriterien für Studien zur vorliegenden Nutzenbewertung entsprechend angepasst.

2.6.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Der pU legt keine Studienliste mit RCTs vor.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

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

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

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

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Dabei wurde keine relevante Studie zu Turoctocog alfa pegol identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Der pU hat für Turoctocog alfa pegol gemeinsame Recherchen für den direkten Vergleich und für einen Vorher-nachher-Vergleich durchgeführt und selektiert das Rechercheergebnis auf Studien zu Turoctocog alfa pegol ohne Einschränkung des Studientyps. Die Prüfung der Recherche für weitere Untersuchungen ist daher bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten und wird hier nicht erneut kommentiert.

Über die Suche nach RCTs hinausgehend führt der pU keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch. Somit umfasst der Studienpool des pU für weitere Untersuchungen keine Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, sondern ausschließlich nicht kontrollierte Studien zu Turoctocog alfa pegol (siehe Abschnitt 2.3). Die Informationsbeschaffung des pU zu den weiteren Untersuchungen ist daher inhaltlich unvollständig und nicht geeignet, einen Vergleich zwischen Turoctocog alfa pegol und der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermöglichen.

Studienliste des pU

Eine Überprüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Zusammenfassung

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu Turoctocog alfa pegol findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich. Die daraus resultierende Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für den Vorher-nachher-Vergleich ergab keine für die Nutzenbewertung relevante Studie.

Da der pU keine Informationsbeschaffung für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchgeführt hat, ist die Informationsbeschaffung des pU zu den weiteren Untersuchungen inhaltlich unvollständig und nicht geeignet, einen Vergleich zwischen Turoctocog alfa pegol und der Vergleichstherapie zu ermöglichen.

2.6.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Direkter Vergleich

Der pU identifiziert keine randomisierten direkt vergleichenden Studien zu Turoctocog alfa pegol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Weitere Untersuchungen

Der Studienpool des pU für weitere Untersuchungen umfasst die beiden nicht vergleichenden Studien Pathfinder 2 und Pathfinder 3. Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pU keine Informationsbeschaffung durchgeführt. Auf Grundlage der beiden nicht vergleichenden Studien lässt sich kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Die vorgelegten Studien sind daher für die Bewertung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa pegol nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3).

2.6.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)

Im Dossier des pU werden keine direkt vergleichenden RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa pegol herangezogen.

2.6.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa pegol herangezogen.

2.6.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa pegol herangezogen.

2.6.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)

Die unter weiteren Untersuchungen vorgelegten Studien sind insgesamt für die Bewertung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Eine ausführliche Kommentierung erfolgt in Abschnitt 2.3.

2.6.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)

2.6.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen auf die von ihm eingeschlossenen nicht vergleichenden Studien Pathfinder 2 und 3. Beide Studien sind zur Ableitung eines Zusatznutzens von Turoctocog alfa pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise werden daher nicht kommentiert.

2.6.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet insgesamt einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Turoctocog alfa pegol ab. Diese Einschätzung ist jedoch nicht sachgerecht, da sie auf 2 nicht vergleichenden Studien beruht, die keinen Vergleich zwischen Turoctocog alfa pegol und der zweckmäßigen Vergleichstherapie zulassen. Sie sind daher nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet (siehe Abschnitt 2.3). Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

2.6.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)

2.6.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa pegol eingesetzt.

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

Der pU begründet sein Vorgehen zur Vorlage weiterer Untersuchungen mit den Vorgaben der Leitlinien der EMA für Zulassungsstudien zu Hämophilie A. Diesen zufolge könnten nicht randomisierte oder nicht vergleichende Studien aufgrund der geringen Patientenzahlen eingeschlossen werden, da aufgrund langjähriger Erfahrungen mit Faktor-VIII-Produkten die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Präparate gut untersucht sei. Zudem seien die Zulassungsstudien unter Berücksichtigung der EMA-Leitlinie erstellt und durchgeführt worden, weshalb der pU davon ausgeht, dass Turoctocog alfa pegol ausreichend untersucht sei.

Das Argument des pU bezogen auf die Nutzenbewertung ist nicht sachgerecht. Allein auf Basis nicht vergleichender Studien, ohne Vorlage vergleichender Daten, lässt sich kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Das Argument, dass die EMA keine vergleichenden Studien fordere, ist irrelevant, da es sich bei dem vorliegenden Verfahren um eine Nutzenbewertung handelt und nicht um ein europäisches Zulassungsverfahren. Die beiden Verfahren verfolgen unterschiedliche Zielsetzungen, und die Zulassungsentscheidung wird durch die Nutzenbewertung nicht infrage gestellt.

2.6.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.6.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte wird nicht kommentiert, da keine geeigneten Daten für eine Nutzenbewertung vorliegen.

3 Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie

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

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Hämophilie A stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

In Modul 3 A (Abschnitt 3.2.4) gibt der pU in Übereinstimmung mit der Fachinformation von Turoctocog alfa pegol [10] an, die Zielpopulation seien Hämophilie-A-Patienten, die 12 Jahre oder älter sind. Zusätzlich wird – in Übereinstimmung mit den Angaben des pU – vorausgesetzt, dass die Zielpopulation auf Faktor-VIII-substitutionspflichtige Patienten beschränkt ist. Zudem ist die Zielpopulation auf Patienten mit angeborenem Faktor-VIII-Mangel beschränkt [10].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU liegt der therapeutische Bedarf in einer verbesserten Blutungsprävention und patientenindividuellen Injektionsfrequenzen.

3.1.3 Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU verwendet die Patientenzahlen aus den G-BA-Beschlüssen zu 2 vergangenen Verfahren im – von der Altersbeschränkung abgesehen – gleichen Anwendungsgebiet aus den Jahren 2016 und 2017 [11,12] und gibt entsprechend eine Anzahl von 3190 bis 3590 Faktor-VIII-substitutionspflichtigen Patienten mit Hämophilie A über alle Altersgruppen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an. Diese Spanne basierte für die Untergrenze auf Angaben des Deutschen Hämophilieregisters zur Anzahl der gemeldeten substitutionsbedürftigen Patienten mit Hämophilie A aus dem Jahr 2010 [13] und für die Obergrenze auf den Daten des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs des Ausgleichsjahres 2014 zur Anzahl der GKV-Patienten mit Hämophilie A [14].

In einem weiteren Schritt verwendet der pU einen Anteil von 10,9 % der < 12-Jährigen und entsprechend von 89,1 % der \geq 12-Jährigen aus einer Nutzenbewertung zu Turoctocog alfa aus dem Jahre 2014, der aus der Altersverteilung der männlichen Personen in Deutschland im Jahr 2010 abgeleitet ist [15].

Somit gibt der pU 2842 bis 3198 der \geq 12-jährigen Patienten mit Hämophilie A in der GKV-Zielpopulation an.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU sind nachvollziehbar und für das Jahr 2010 bzw. 2014 unter der Annahme, dass der Anteil der männlichen Personen < 12 Jahre in der Gesamtbevölkerung nicht maßgeblich vom Anteil der substitutionspflichtigen Patienten mit Hämophilie A < 12 Jahre abweicht, in der Größenordnung plausibel. Es ist anzumerken, dass im Deutschen Hämophilieregister für das Jahr 2016 insgesamt 3950 substitutionsbedürftige Patienten mit Hämophilie A für alle Altersklassen gemeldet sind. Bei einem GKV-Anteil von 85,2 % ergeben sich daraus für das Jahr 2016 entsprechend 3365 substitutionsbedürftige Patienten mit Hämophilie A für alle Altersklassen in der GKV; diese Anzahl liegt höher als die vom pU für das Jahr 2010 angegebene untere Grenze (3190).

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Inzidenz und Prävalenz der Hämophilie A in den nächsten 5 Jahren konstant bleibt. Die Entwicklung der Patientenzahlen bis in das Jahr 2023 berechnet der pU auf Basis der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes [16] unter Annahme einer konstanten Prävalenzrate.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.4 zu entnehmen.

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

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

Der G-BA hat rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A benannt.

Der pU leitet die Jahrestherapiekosten ausschließlich für die Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A her. Für Patienten mit leichter und mittelschwerer Hämophilie A leitet der pU die Jahrestherapiekosten nicht her, da bei diesen Patienten der Bedarf laut pU patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies ist plausibel.

Der pU stellt die Jahrestherapiekosten für die rekombinanten Faktor-VIII-Wirkstoffe Rurioctocog alfa pegol [17], Efmoroctocog alfa [18], Damoctocog alfa pegol [19], Octocog alfa (am Beispiel Helixate [20]), Lonoctocog alfa [21], Moroctocog alfa [22], Simoctocog alfa (am Beispiel Nuwiq [23]), Turoctocog alfa [24] und für humanplasmatische Faktor-VIII-Präparate (am Beispiel Fanhdi [25]) dar.

Für Simoctocog alfa sind gemäß Lauer-Taxe zum Stand vom 01.07.2019 die Präparate Nuwiq und Vihuma zu gleichen Preisen verfügbar. In der vorliegenden Bewertung werden die Angaben des pU zu Nuwiq bewertet. Diese gelten auch für Vihuma, mit der Ausnahme, dass Vihuma nicht in der Wirkstärke 2500 Internationale Einheiten (IE) verfügbar ist.

Der pU leitet die Jahrestherapiekosten für 2 verschiedene Altersgruppen (12 bis unter 18 Jahre und Erwachsene) her.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Anzahl der Behandlungstage entsprechen weitgehend den Fachinformationen [10,17-25]. Dabei ist Folgendes zu beachten:

Sofern sich keine ganzzahlige Anzahl der Behandlungstage ergibt, rundet der pU die Anzahl kaufmännisch.

Für Turoctocog alfa pegol zieht der pU zusätzlich zur laut Fachinformation zugelassenen anfänglichen Verabreichung (alle 4 Tage [10]) eine Verabreichung alle 7 Tage heran. Demgegenüber ist der Fachinformation lediglich der allgemeine Hinweis zu entnehmen, dass Anpassungen der Dosis und des Verabreichungsintervalls in Betracht gezogen werden können. Da bei Anpassungen das Intervall von 7 Tagen abweichen kann, werden die Angaben des pU zu diesem Intervall nicht weiter beschrieben und nicht bewertet.

Die vom pU herangezogenen Präparate für Octocog alfa (Helixate) und für humanplasmatische Faktor-VIII-Präparate (Fanhdi) weisen den Behandlungsmodus alle 2 bis 3 Tage auf [20,25]. Für Octocog alfa ist das Präparat Kovaltry und – für die obere Grenze der Arzneimittelkosten – für humanplasmatische Faktor-VIII-Präparate das Präparat Wilate trotz pro IE etwas höherer Preise wirtschaftlicher, da diese Präparate seltener zu verabreichen sind (Behandlungsmodus 2- bis 3-mal pro Woche [26,27]).

Für Lonoctocog alfa veranschlagt der pU den Behandlungsmodus zur empfohlenen Anfangsdosierung. Laut Fachinformation kann die Dosierung je nach dem Ansprechen des Patienten angepasst werden [21].

3.2.2 Verbrauch

Gemäß den Fachinformationen von Turoctocog alfa pegol [10] und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie [17-25] richtet sich die jeweilige Dosierung nach dem Körpergewicht des Patienten. Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht der männlichen Bevölkerung der jeweiligen Altersgruppe (12 bis unter 18 Jahre: 61,8 kg; Erwachsene: 85 kg) entnimmt der pU den tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA aus einem Verfahren zum Wirkstoff Rurioctocog alfa pegol [28].

Der pU berechnet den Verbrauch pro Patient pro Jahr unter Berücksichtigung von Verwurf bei den von ihm veranschlagten Behandlungsdauern (siehe Abschnitt 3.2.1) weitgehend korrekt.

Für Turoctocog alfa pegol veranschlagt der pU für beide Altersgruppen ausschließlich die Anfangsdosis von 50 IE pro kg Körpergewicht, obwohl laut Fachinformation die maximale Einzeldosis 75 IE pro kg Körpergewicht beträgt [10] und der entsprechende Verbrauch höher liegt.

Für Turoctocog alfa und Damoctocog alfa pegol berechnet der pU den Verbrauch nicht für alle Behandlungsmodi. Daraus ergeben sich jedoch keine Konsequenzen, da der Verbrauch für diese Behandlungsmodi innerhalb der vom pU angegebenen Spannen liegt.

Für Damoctocog alfa pegol gibt der pU zum Behandlungsmodus alle 5 Tage ausschließlich den Verbrauch bei einer Dosis von 60 IE pro kg Körpergewicht an, die der Fachinformation [19] als obere Grenze zu entnehmen ist. Zur in der Fachinformation angegebenen unteren Grenze (45 IE pro kg Körpergewicht) weist der pU den Verbrauch nicht aus. Eigenen Berechnungen zufolge liegt der zugehörige Verbrauch pro Patient pro Jahr jedoch innerhalb der vom pU angegebenen Spanne (da der Verbrauch bei der vom pU veranschlagten unteren Grenze [60 IE pro kg Körpergewicht alle 7 Tage] niedriger und bei der oberen Grenze [60 IE pro kg Körpergewicht alle 5 Tage] höher ist).

Für Octocog alfa mittels des Präparats Kovaltry und für humanplasmatische Faktor-VIII-Präparate mittels des Präparats Wilate entsteht wegen des abweichenden Behandlungsmodus (siehe Abschnitt 3.2.1) ein geringerer Verbrauch pro Patient pro Jahr als vom pU für das Präparat Helixate bzw. Fanhdi ausgewiesen.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Turoctocog alfa pegol ist mit Stand vom 01.08.2019 erstmalig in der Lauer-Taxe aufrufbar. Die Angaben des pU geben korrekt diesen Stand wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2019 wieder.

Der pU stellt beispielhaft die Kosten für Octocog alfa mittels des Präparats Helixate und für humanplasmatische Faktor-VIII-Präparate mittels des Präparats Fanhdi dar. Es sind weitere Präparate verfügbar, zu deren Kosten der pU keine Angaben macht. Für Octocog alfa ist mit Kovaltry unter Berücksichtigung des damit verbundenen geringeren Verbrauchs (siehe Abschnitt 3.2.2) ein wirtschaftlicheres Präparat verfügbar. Für humanplasmatische Faktor-VIII-Präparate liegt die obere Grenze der Kosten für das Präparat Wilate – bei geringerem Verbrauch (siehe Abschnitt 3.2.2) – niedriger als diejenige für Fanhdi.

Da Faktor-VIII-Präparate überwiegend nicht über öffentliche Apotheken, sondern direkt von Krankenhäusern und Hämophiliezentren vertrieben werden, listet die Lauer-Taxe nicht alle für die Kostenbestimmung gemäß Dossiervorlage erforderlichen Informationen. Allerdings unterliegen Faktor-VIII-Präparate nicht dem Geltungsbereich der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV). Deshalb hat der pU, entsprechend den tragenden Gründen zum Beschluss des

G-BA aus einem Verfahren zum Wirkstoff Rurioctocog alfa pegol [28], die Kosten pro Packung auf Basis des Direktvertriebs (Herstellerabgabepreis zzgl. der Umsatzsteuer von 19 %) ermittelt. Die vom pU angegebenen Kosten zu Turoctocog alfa pegol und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie lassen sich anhand dieses Vorgehens und der Informationen der Lauer-Taxe nachvollziehen.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, da sich laut pU in dieser Hinsicht keine regelhaften Unterschiede im Vergleich zwischen den verschiedenen Präparaten ergeben. Hierzu verweist der pU auch auf die tragenden Gründe zu Beschlüssen des G-BA aus Verfahren zu den Wirkstoffen Rurioctocog alfa pegol [28] und Efmoroctocog alfa [11].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Turoctocog alfa pegol und für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie enthalten ausschließlich Arzneimittelkosten.

Eine Übersicht über die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Turoctocog alfa pegol und die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie pro Patient findet sich in Tabelle 8 in Abschnitt 4.4.

Für Turoctocog alfa pegol ermittelt der pU Arzneimittelkosten pro Patient in Höhe von 454 818 €(Alter ab 12 bis unter 18 Jahre) und 584 766 €(Erwachsene). Die Angaben sind für die Anfangsdosis von 50 IE pro kg Körpergewicht bei der vom pU gerundeten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt 3.2.1) plausibel. Bei Veranschlagung von höheren Dosen (maximale Einzeldosis 75 IE pro kg Körpergewicht [10]) entstehen entsprechend höhere Arzneimittelkosten für beide Altersgruppen.

Für Octocog alfa überschätzt der pU die Arzneimittelkosten (für beide Altersgruppen sowohl die untere als auch die obere Grenze), da er nicht das wirtschaftlichste Präparat (Kovaltry unter Berücksichtigung des geringeren Verbrauchs, siehe Abschnitt 3.2.2) heranzieht.

Für Damoctocog alfa pegol überschätzt der pU sowohl die untere als auch die obere Grenze der Arzneimittelkosten für die Altersgruppe ab 12 bis unter 18 Jahren. Die Überschätzung der unteren Grenze resultiert daraus, dass sie auf dem Behandlungsmodus 2-mal pro Woche (jeweils 30 IE pro kg Körpergewicht) basiert. Beim Behandlungsmodus alle 7 Tage (jeweils 60 IE pro kg Körpergewicht) entstehen wegen des dabei geringeren Verwurfs ein niedrigerer Verbrauch und niedrigere Jahrestherapiekosten. Die Überschätzung der oberen Grenze resultiert daraus, dass sie auf dem Behandlungsmodus alle 5 Tage zum Erreichen der Dosis von 3708 mg pro Gabe auf 1 Packung zu 3000 IE und 1 Packung zu 1000 IE basiert. Ein niedrigerer Verbrauch und niedrigere Jahrestherapiekosten entstehen bei einer wirtschaftlicheren Stückelung der Packungen (1 Packung zu 3000 IE, 1 Packung zu 500 IE und 1 Packung zu 250 IE) wegen des dabei geringeren Verwurfs.

Bei Berücksichtigung des humanplasmatischen Faktor-VIII-Präparats Wilate lässt sich im Vergleich zu Fanhdi für beide Altersgruppen eine geringere obere Grenze der Arzneimittelkosten erzielen.

Die übrigen Angaben zu den Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr sind für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie plausibel. Dabei liegen vereinzelte geringfügige Abweichungen von eigenen Berechnungen unterhalb von 0,93 €

Der pU setzt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, da sich laut pU in dieser Hinsicht keine regelhaften Unterschiede im Vergleich zwischen den verschiedenen Präparaten ergeben.

3.2.6 Versorgungsanteile

Laut pU wird sich der Versorgungsanteil zunächst vorwiegend aus Therapiewechslern ergeben, die ihr derzeitiges Faktor-VIII-Präparat gegen Turoctocog alfa pegol austauschen. Gegenanzeigen kämen nur im Einzelfall vor, sodass ihr Einfluss auf den Versorgungsanteil als vernachlässigbar eingeschätzt wird. Zur Rate der Therapieabbrüche liegen laut pU keine Daten vor. Eine belastbare Schätzung des künftigen Versorgungsanteils von Turoctocog alfa pegol sei derzeit nicht möglich.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben zur GKV Zielpopulation des pU sind nachvollziehbar und für das Jahr 2010 bzw. 2014 in der Größenordnung plausibel. Es ist anzumerken, dass im Deutschen Hämophileregister für das Jahr 2016 insgesamt 3950 substitutionsbedürftige Patienten mit Hämophilie A für alle Altersklassen gemeldet sind. Bei einem GKV-Anteil von 85,2 % ergeben sich daraus für das Jahr 2016 entsprechend 3365 substitutionsbedürftige Patienten mit Hämophilie A für alle Altersklassen in der GKV; diese Anzahl liegt höher als die vom pU für das Jahr 2010 angegebene untere Grenze (3190).

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten beziehen sich ausschließlich auf die Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A und enthalten ausschließlich Arzneimittelkosten.

Für Turoctocog alfa pegol entstehen bei Veranschlagung von höheren Dosen entsprechend höhere Arzneimittelkosten als vom pU angegeben.

Für Octocog alfa überschätzt der pU die Arzneimittelkosten. Für Damoctocog alfa pegol überschätzt der pU die Arzneimittelkosten für die Altersgruppe ab 12 bis unter 18 Jahren. Für humanplasmatische Faktor-VIII-Präparate lässt sich durch das Präparat Wilate eine geringere obere Grenze der Arzneimittelkosten erzielen als vom pU für das Präparat Fanhdi angegeben.

Die übrigen Angaben zu den Arzneimittelkosten für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind plausibel.

Der pU setzt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, da sich laut pU in dieser Hinsicht keine regelhaften Unterschiede im Vergleich zwischen den verschiedenen Präparaten ergeben.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und Älter mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel).

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Turoctocog alfa pegol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten von 12 Jahren und älter mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel)	rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 7: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patienten ^a	Kommentar
Turoctocog alfa pegol	Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel)	2842–3198	Die Angaben des pU sind nachvollziehbar und für das Jahr 2010 bzw. 2014 in der Größenordnung plausibel. Es ist anzumerken, dass im Deutschen Hämophileregister für das Jahr 2016 insgesamt 3950 substitutionsbedürftige Patienten mit Hämophilie A für alle Altersklassen gemeldet sind. Bei einem GKV-Anteil von 85,2 % ergeben sich daraus für das Jahr 2016 entsprechend 3365 substitutionsbedürftige Patienten mit Hämophilie A für alle Altersklassen in der GKV; diese Anzahl liegt höher als die vom pU für das Jahr 2010 angegebene untere Grenze (3190).
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar ^b
Turoctocog alfa pegol	Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel), davon		Die Angaben sind für die Arzneimittelkosten bei einer An- fangsdosis von 50 IE pro kg Körpergewicht plausibel. Bei Veranschlagung von höheren Dosen (maximale Einzeldosis 75 IE pro kg Körpergewicht [10]) entstehen entsprechend höhere Arzneimittelkosten für beide Altersgruppen.
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	454 818 ^c	
	Erwachsene	584 766 ^c	
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Rurioctocog alfa pegol	Alter 12 bis unter 18 Jahre	279 078,80–362 802,96	Die Angaben sind für die Arzneimittelkosten plausibel.
	Erwachsene	390 710,32–474 434,48	
Efmoroctocog alfa	Alter 12 bis unter 18 Jahre	143 205,56–581 228,74	Die Angaben sind für die Arzneimittelkosten plausibel.
	Erwachsene	184 121,33–786 368,08	
Damoctocog alfa pegol	Alter 12 bis unter 18 Jahre	368 804,80–517 745,20	Verwurfsbedingt sind die Arzneimittelkosten überschätzt.
	Erwachsene	484 056,56–679 540,94	Die Angaben sind für die Arzneimittelkosten plausibel.
Octocog alfa (Helixate)	Alter 12 bis unter 18 Jahre	192 363,50–577 090,50	Je Altersgruppe sind die Arzneimittelkosten überschätzt, da der pU nicht das wirtschaftlichste Präparat (Kovaltry) heranzieht.
	Erwachsene	269 308,90–807 926,70	
Lonoctocog alfa	Alter 12 bis unter 18 Jahre	143 561,60–559 890,24	Die Angaben sind für die Arzneimittelkosten bei Veran- schlagung der Anfangsdosierung plausibel.
	Erwachsene	200 986,24–732 164,16	
Morooctocog alfa	Alter 12 bis unter 18 Jahre	176 031,36–528 092,25	Die Angaben sind für die Arzneimittelkosten plausibel.
	Erwachsene	246 443,66–739 329,15	
Simooctocog alfa (Nuwiq)	Alter 12 bis unter 18 Jahre	158 790,32–476 372,79	Die Angaben sind für die Arzneimittelkosten plausibel.
	Erwachsene	222 307,18–666 921,54	
Turoctocog alfa	Alter 12 bis unter 18 Jahre	192 602,28–500 764,68	Die Angaben sind für die Arzneimittelkosten plausibel.
	Erwachsene	269 642,88–654 845,88	

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar ^b
aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII (Fanhdi)	Alter 12 bis unter 18 Jahre	150 624,86–451 872,75	Die Angaben sind für die Arzneimittelkosten plausibel. Je Altersgruppe lässt sich eine geringere obere Grenze mittels des Präparats Wilate erzielen.
	Erwachsene	210 874,56–632 621,85	
<p>a: Angaben des pU. Sie beziehen sich ausschließlich auf die Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A und enthalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Der pU setzt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, da sich laut pU in dieser Hinsicht keine regelhaften Unterschiede im Vergleich zwischen den verschiedenen Präparaten ergeben.</p> <p>b: Die Kommentare gelten für die vom pU vorgenommene kaufmännische Rundung (sofern zutreffend) der Behandlungstage pro Jahr. Wird keine Rundung vorgenommen, so weichen die Kosten entsprechend ab.</p> <p>c: Angaben des pU zum anfänglichen Behandlungsmodus alle 4 Tage. Die Angaben des pU zum Behandlungsmodus alle 7 Tage werden nicht dargestellt und nicht bewertet, da laut Fachinformation zwar Anpassungen der Dosis und des Verabreichungsintervalls in Betracht gezogen werden können [10], bei Anpassungen das Intervall jedoch von 7 Tagen abweichen kann.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IE: Internationale Einheit; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„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.

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.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Chowdary P, Carcao M, Holme PA, Jiménez-Yuste V, Lentz SR, Møss J et al. Fixed doses of N8-GP prophylaxis maintain moderate-to-mild factor VIII levels in the majority of patients with severe hemophilia A. *Res Pract Thromb Haemost* 2019; 3(3): 542-554.
4. Curry N, Albayrak C, Escobar M, Andre Holme P, Kearney S, Klamroth R et al. Once-weekly prophylaxis with glycoPEGylated recombinant factor VIII (N8-GP) in severe haemophilia A: safety and efficacy results from pathfinder 2 (randomized phase III trial). *Haemophilia* 2019; 25(3): 373-381.
5. Giangrande P, Andreeva T, Chowdary P, Ehrenforth S, Hanabusa H, Leebeek FWG et al. Clinical evaluation of glycoPEGylated recombinant FVIII: efficacy and safety in severe haemophilia A. *Thromb Haemost* 2017; 117(2): 252-261.
6. Kearney S, Raffini LJ, Pham TP, Lee XY, Von Mackensen S, Landorph A et al. Health-related quality-of-life and treatment satisfaction of individuals with hemophilia A treated with turoctocog alfa pegol (N8-GP): a new recombinant extended half-life FVIII. *Patient Preference Adherence* 2019; 13: 497-513.
7. Hampton K, Chowdary P, Dunkley S, Ehrenforth S, Jacobsen L, Neff A et al. First report on the safety and efficacy of an extended half-life glycoPEGylated recombinant FVIII for major surgery in severe haemophilia A. *Haemophilia* 2017; 23(5): 689-696.
8. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013; 19(1): e1-e47.
9. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products [online]. 26.07.2018 [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-viii-products-revision-2_en.pdf.
10. Novo Nordisk. Esperoct: Fachinformation [online]. 06.2019 [Zugriff: 15.08.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGV V; Efmoroctocog alfa [online]. 16.06.2016 [Zugriff: 06.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3824/2016-06-16_AM-RL-XII_Efmoroctocog-alfa_D-195_TrG.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGV V; Lonoctocog alfa [online]. 20.07.2017 [Zugriff: 06.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4484/2017-07-20_AM-RL-XII_Lonoctocog-alfa_D-273-TrG.pdf.
13. Paul-Ehrlich-Institut. Berichte nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG): Angaben zu Patienten mit angeborenen Hämostasestörungen der Jahre 2008 bis 2018 [online]. 10.07.2019 [Zugriff: 24.09.2019]. URL: <https://www.pei.de/DE/infos/meldepflichtige/meldung-blutprodukte-21-transfusionsgesetz/berichte/berichte-21tfg-inhalt.html>
14. Bundesversicherungsamt. Erläuterungen zur Festlegung von Morbiditätsgruppen, Zuordnungsalgorithmus, Regressionsverfahren und Berechnungsverfahren für das Ausgleichsjahr 2014. 30.09.2013.
15. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung und Erwerbstätigkeit: Bevölkerungsfortschreibung [online]. 13.02.2012 [Zugriff: 24.09.2019]. URL: https://www.destatis.de/GPStatistik/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHeft_derivate_00003960/2010130107004.pdf.
16. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand:12421-0002; männliche Bevölkerung und Geburtenrate in Deutschland [online]. In: GENESIS-Online Datenbank. [Zugriff: 18.01.2019]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabellen/12421*.
17. Shire. ADYNOVI 5 ml: Fachinformation [online]. 01.2019 [Zugriff: 20.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
18. Sobi. ELOCTA: Fachinformation [online]. 07.2019 [Zugriff: 20.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
19. Bayer. Jivi 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E./3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 11.2018 [Zugriff: 20.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
20. Bayer. Helixate NexGen 250 / 500 / 1000 / 2000 / 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 09.2016 [Zugriff: 20.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
21. CSL Behring. AFSTYLA 250 I.E. / 500 I.E. / 1000 I.E. / 1500 I.E. / 2000 I.E. / 2500 I.E. / 3000 I.E.: Fachinformation [online]. 05.2019 [Zugriff: 20.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

22. Pfizer. ReFacto AF 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E./ 2000 I.E./ 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. 08.2018 [Zugriff: 20.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
23. Octapharma. Nuwiq Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 03.2018 [Zugriff: 20.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
24. Novo Nordisk. NovoEight: Fachinformation [online]. 07.2018 [Zugriff: 20.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
25. Grifols. Fanhdi 250 I. E./500 I. E./1000 I. E./1500 I. E.: Fachinformation [online]. 12.2017 [Zugriff: 20.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
26. Bayer. Kovaltry 250 I.E. /500 I.E. /1000 I.E. /2000 I.E. /3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 01.2019 [Zugriff: 20.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
27. Octapharma. Wilate 500/1000: Fachinformation [online]. 08.2018 [Zugriff: 22.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGV V; Rurioctocog alfa pegol [online]. 01.11.2018 [Zugriff: 20.12.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5389/2018-11-01_AM-RL-XII_Rurioctocog-alfa-pegol_D-356_TrG.pdf.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von 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 Person 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
Patrick Möhnle	ja	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym, IGH e. V.	ja	ja / nein	ja / nein	nein / nein	ja	nein	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 pharmazeutischem 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)?