

IQWiG-Berichte – Nr. 745

Damoctocog alfa pegol (Hämophilie A) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A18-86
Version: 1.0
Stand: 27.03.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

18.12.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-86

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Bernd Pöttsch, Universitätsklinikum Bonn

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Ana Liberman
- Ulrich Grouven
- Thomas Kaiser
- Petra Kohlepp
- Katrin Nink
- Inga Overesch
- Dominik Schierbaum
- Corinna ten Thoren

Schlagwörter: Damoctocog alfa pegol, Hämophilie A, Kind, Adolescent, Nutzenbewertung

Keywords: Damoctocog alfa pegol, Hemophilia A, Child, Adolescent, 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	5
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	5
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	6
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	7
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	8
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1).....	8
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4)	8
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4)	10
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung	10
2.7.3.2 Studienpool	12
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4)	12
2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4)	12
2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4)	12
2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4).....	12
2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4)	13
2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	13
2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	13
2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4)	14

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

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Damoctocog alfa pegol	3
Tabelle 3: Damoctocog alfa pegol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	4
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Damoctocog alfa pegol	5
Tabelle 5: Damoctocog alfa pegol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	7
Tabelle 6: Damoctocog alfa pegol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	19
Tabelle 7: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation	19
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	20

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
EMA	European Medicines Agency
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

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 Damoctocog 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 18.12.2018 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.

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. 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 G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Damoctocog alfa pegol gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 18.12.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Damoctocog alfa pegol bei der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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 Damoctocog alfa pegol

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren 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. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU benennt ausschließlich rekombinant hergestellte Faktor-IV-Präparate als Vergleichstherapie. Die Vergleichstherapie des pU entspricht einer der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Alternativen.

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 anlassbezogenen Behandlung ist eine Studiendauer von mindestens 50 Expositionstagen zu gewährleisten.

Ergebnisse

Der pU legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Damoctocog alfa pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Direkter Vergleich

Aus seiner Informationsbeschaffung identifizierte der pU keine randomisierte oder nicht randomisierte direkt vergleichende Studie zum Vergleich von Damoctocog alfa pegol mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weder zur Prophylaxe noch zur anlassbezogenen Behandlung. Auch durch die Vollständigkeitsprüfung wurde keine direkt vergleichende Studie identifiziert.

Weitere Untersuchungen

In seinen Studienpool schließt der pU für Damoctocog alfa pegol die beiden nicht vergleichende Studien 13024 und 13401 ein.

Beide Studien sind zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet, da sie als nicht kontrollierte Studien keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Der pU hat seine Kriterien zum Einschluss von Studien auch gar nicht auf eine vollständige Beantwortung der Fragestellung zum Zusatznutzen ausgelegt und keine Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gesucht.

Zusammenfassung

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren 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. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
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 Damoctocog alfa pegol bei der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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 Damoctocog alfa pegol

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren 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. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU benennt ausschließlich rekombinant hergestellte Faktor-IV-Präparate als Vergleichstherapie. Die Vergleichstherapie des pU entspricht einer der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Alternativen (siehe Abschnitt 2.7.1).

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 anlassbezogenen Behandlung 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 Damoctocog alfa pegol (Stand zum 11.09.2017)
- bibliografische Recherche zu Damoctocog alfa pegol (letzte Suche am 08.10.2018)
- Suche in Studienregistern zu Damoctocog alfa pegol (letzte Suche am 08.10.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Damoctocog alfa pegol (letzte Suche am 24.01.2019)

Direkter Vergleich

Aus seiner Informationsbeschaffung identifizierte der pU keine randomisierte oder nicht randomisierte direkt vergleichende Studie zum Vergleich von Damoctocog alfa pegol mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weder zur Prophylaxe noch zur anlassbezogenen Behandlung. Auch durch die Vollständigkeitsprüfung wurde keine direkt vergleichende Studie identifiziert.

Weitere Untersuchungen

In seinen Studienpool schließt der pU für Damoctocog alfa pegol die beiden nicht vergleichenden Studien 13024 [3] und 13401 [4] ein:

- Studie 13024: Offene, nicht kontrollierte, teilrandomisierte Studie bei vorbehandelten männlichen Patienten mit schwerer Hämophilie A (Faktor VIII-Restaktivität < 1 %) im Alter von 12 bis 65 Jahren. In insgesamt 4 Studienarmen wurden sowohl die Bedarfsbehandlung als auch 3 verschiedene prophylaktische Behandlungsregime mit Damoctocog alfa pegol (30 bis 40 IE pro kg 2-mal pro Woche / 45 bis 60 IE pro kg alle 5 Tage / 60 IE pro kg alle 7 Tage) untersucht. Die Zuweisung zu den Behandlungsarmen erfolgte nach Präferenz der Patienten (anlassbezogen oder prophylaktisch), nach Blutungsrisiko in der Einführungsphase sowie teilweise randomisiert in die jeweiligen prophylaktischen Behandlungsgruppen. Die Studiendauer betrug für die Prophylaxe bzw. anlassbezogene Behandlung mindestens 36 Wochen bzw. 50 Expositionstage. Anschließend war für die Patienten die Teilnahme an einer 6-monatigen Extensionsstudie möglich. Zusätzlich wurde in der Studie 13024 in einer weiteren Kohorte der Einsatz vom Damoctocog alfa pegol bei chirurgischen Eingriffen untersucht.
- Studie 13401: Offene, nicht randomisierte Phase-1-Studie bei vorbehandelten erwachsenen männlichen Patienten mit schwerer Hämophilie A (Faktor VIII-Restaktivität < 1 %). Die Studie untersuchte in 2 Kohorten die Pharmakokinetik von Damoctocog alfa pegol. Nach einer Einzeldosis Octocog alfa wurden die Patienten über einen Zeitraum von 8 Wochen entweder 2-mal pro Woche mit 25 IE oder 1-mal pro Woche mit 60 IE Damoctocog alfa pegol behandelt.

Beide Studien sind zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet, da sie als nicht kontrollierte Studien keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Der pU hat seine Kriterien zum Einschluss von Studien auch gar nicht auf eine vollständige Beantwortung der Fragestellung zum Zusatznutzen ausgelegt und keine Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gesucht (siehe Abschnitt 2.7.3.1).

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Damoctocog alfa pegol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren 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. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Damoctocog alfa pegol einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet. Zur Wahrscheinlichkeit äußert sich der pU nicht.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

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

Der G-BA hat für das Anwendungsgebiet der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate.

Der pU benennt ausschließlich rekombinant hergestellte Faktor-VIII-Präparate als Vergleichstherapie. Aus Sicht des pU seien die aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate nicht zweckmäßig, da im Vergleich zu den rekombinant hergestellten Präparaten höhere Sicherheitsrisiken vorlägen [5-9]. Auch würden die Patienten nach Aussage des pU die rekombinanten Präparate präferieren [10-12].

Für die vorliegende Bewertung wird die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA herangezogen. Aus der Einschränkung des pU ergeben sich jedoch keine Konsequenzen, da der pU eine der vom G-BA genannten Alternativen als Vergleichstherapie benennt. Zudem legt der pU keine vergleichenden Daten von Damoctocog alfa pegol vor, auch nicht gegenüber der von ihm betrachteten Vergleichstherapie.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurden ebenfalls keine direkt vergleichenden Studien von Damoctocog alfa pegol identifiziert, sodass die Einschränkung des pU keine Auswirkungen auf die Vollständigkeit des Studienpools hat.

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4)

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

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist es, den medizinischen Zusatznutzen von Damoctocog alfa pegol in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborenem Faktor-VIII-Mangel) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten. Als Vergleichstherapie zieht er hierfür ausschließlich rekombinante Faktor-VIII-Präparate heran.

Die Fragestellung des pU ist in Teilen nicht sachgerecht. So wird für die vorliegende Bewertung die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.1). Der pU macht zudem in seiner Fragestellung keine Angaben zu den für die Bewertung relevanten Endpunkten.

Weiterhin führt der pU aus, dass der Zusatznutzen auf Basis der zulassungsrelevanten, nicht kontrollierten Studien zu Damoctocog alfa pegol bestimmt werden soll. Diese entsprächen Anforderungen der European Medicines Agency (EMA), welche für eine Zulassung von Faktor-VIII-Präparaten keine vergleichenden Studien verlange.

Der Argumentation des pU ist nicht sachgerecht. Allein auf Basis nicht kontrollierter Studien ohne vergleichende Daten lässt sich kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten (siehe Abschnitte 2.3 und 2.7.3.1). 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.

Einschlusskriterien

Patientenpopulation

Der pU benennt in seinen Einschlusskriterien als relevante Patientenpopulation, abweichend von seiner Fragestellung, Patienten mit schwerer Hämophilie A. Das Anwendungsgebiet von Damoctocog alfa pegol ist jedoch nicht hinsichtlich Krankheitsschweregrade eingeschränkt [13]. Daher ist vom pU vorgenommene Einschränkung auf ausschließlich Patienten im schweren Krankheitsstadium nicht sachgerecht und deckt nur ein Teil des relevanten Anwendungsgebiets ab. Zudem bezieht sich die Zulassung ausschließlich auf vorbehandelte Patienten ab 12 Jahren. Die Abweichungen des pU vom zugelassenen Anwendungsgebiet haben jedoch keine Auswirkungen auf die Vollständigkeit des Studienpools, da durch die Vollständigkeitsprüfung (siehe Abschnitt 2.3) auch für die vom pU nicht betrachtete Patientenpopulation keine direkt vergleichenden Studien zu Damoctocog alfa pegol identifiziert wurden. Es ergeben sich daher keine Konsequenzen für die Bewertung.

Vergleichstherapie

Der pU macht bei der Benennung der Vergleichstherapie keine Einschränkungen. Dabei argumentiert er, dass ein indirekter Vergleich nach Bucher auf Basis eines Brückenkomparators nicht möglich sei, da die vorliegenden Studien mit Damoctocog alfa pegol nicht kontrolliert seien. Insgesamt hat der pU ausschließlich Studien mit Damoctocog alfa pegol gesucht und selektiert, nicht aber Studien zur Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.7.3.1).

Zwar ist es richtig, dass mit den vom pU identifizierten Studien ein adjustierter indirekter Vergleich nicht durchgeführt werden kann. Es wäre dem pU aber möglich gewesen, eine Informationsbeschaffung nach entsprechenden Studien zur Vergleichstherapie durchzuführen und diese dann auszuwerten. Auf dieser Basis hätte dann geprüft werden können, ob sich aus dem Vergleich einzelner Studienarme ein dramatischer Effekt zugunsten oder zuungunsten von Damoctocog alfa gegenüber der Vergleichstherapie ergäbe.

Damit setzt der pU die in seiner Fragestellung getroffene Festlegung, den Zusatznutzen von Damoctocog alfa pegol gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, unvollständig um.

2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4)

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.1 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

Die Studienliste des pU zu RCT enthält keine Studien. Es gibt aber kein Anzeichen dafür, dass diese Liste unvollständig ist, da keine RCTs mit Damoctocog alfa pegol identifiziert wurden.

Bibliografische Recherche

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

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE und Embase in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU hat bei den Recherchen in MEDLINE und Embase keine aktuellen bzw. validierten Studienfilter verwendet. Darüber hinaus schließt der pU in Embase bestimmte Publikationstypen wie „Letter“ aus. Iansavichene 2008 weist darauf hin, dass einige RCTs als „Letter“ publiziert werden und „Letter“ daher nicht durch eine einfache NOT-Verknüpfung auszuschließen sind [14].

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 aufgrund des beschriebenen Mangels bei der bibliografischen Recherche nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurden keine relevanten Studien zu Damoctocog alfa pegol identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Studienliste des pU

Der pU legt in seinem Dossier für weitere Untersuchungen eine Studienliste vom 11.09.2017 vor. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Die Vollständigkeit der Studienliste sowie die Aktualität der Informationen zum Studienstatus sind in einer dermaßen veralteten Studienliste nicht gewährleistet. Vielmehr ist auch auf Basis der Vorgaben in den Dossievorlagen eine aktuelle Studienliste erforderlich, die nicht mehr als 3 Monate vor der Einreichung des Dossiers erstellt wurde.

Da insgesamt keine geeignete Evidenz für die Bestimmung des Zusatznutzens vorliegt (Abschnitt 2.3), hat das Vorgehen des pU keine Auswirkung auf die Bewertung.

Bibliografische Recherche und Suche in Studienregistern

Der pU hat für Damoctocog alfa pegol gemeinsame Recherchen für den direkten Vergleich auf Basis von RCTs und für weitere Untersuchungen durchgeführt und selektiert das Rechercheergebnis auf Studien zu Damoctocog alfa pegol ohne Einschränkung des Studientyps. Die Prüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten. Die bei der Recherche in bibliografischen Datenbanken verwendeten Studienfilter sind auch im Rahmen der weiteren Untersuchungen nicht angemessen, da sie nicht aktuell bzw. nicht validiert sind. Zudem wurden die Studienfilter primär für die Identifizierung von RCTs [15] bzw. kontrollierten Studien [16] erstellt.

Darüber hinaus 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 Damoctocog alfa pegol (siehe Abschnitt 2.3). Die Informationsbeschaffung des pU zu den weiteren Untersuchungen ist daher inhaltlich unvollständig und nicht geeignet, einen Vergleich zwischen Damoctocog alfa pegol und der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermöglichen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit wurde verzichtet.

2.7.3.2 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 oder nicht randomisierten direkt vergleichenden Studien zu Damoctocog alfa pegol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Weitere Untersuchungen

Der Studienpool des pU für weitere Untersuchungen umfasst die beiden nicht kontrollierte Studien 13024 und 13401. Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pU keine Informationsbeschaffung durchgeführt. Auf Basis der beiden nicht kontrollierten Studien ohne vergleichende Daten lässt sich kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Die unter weitere Untersuchungen vorgelegten Studien sind daher für die Bewertung des Zusatznutzens von Damoctocog alfa pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe Abschnitte 2.3 und 2.7.3.1).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.7.8.1 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 zur Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm eingeschlossenen nicht vergleichenden Studien zu Damoctocog alfa pegol. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Damoctocog alfa pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie insgesamt nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise werden daher nicht kommentiert.

2.7.8.2 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.

Die Aussagen, die im Dossier zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen mit therapeutischem Zusatznutzen getroffen werden, beziehen sich auf Daten, die der pU als weitere Untersuchungen vorgelegt hat. Diese sind jedoch zur Ableitung eines Zusatznutzens von Damoctocog alfa pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da sie keinen Vergleich zwischen Damoctocog alfa pegol und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen (siehe Abschnitt 2.3).

Des Weiteren sieht der pU im Rahmen einer Prophylaxetherapie eine Verringerung der Anwendungsfrequenz von bis zu einmal pro Woche gegenüber nicht halbwegszeitverlängernden rekombinanten Faktor VIII-Produkten und damit einen patientenrelevanten Zusatznutzen durch eine Erhöhung der Lebensqualität, eine gesteigerte Adhärenz sowie eine Risikoreduktion für das Auftreten unerwünschter Wirkungen (injektionsbedingter Nebenwirkungen). Aus den theoretischen Überlegungen des pU ohne vergleichende Daten gegenüber der Vergleichstherapie, lässt sich jedoch keine Zusatznutzen ableiten.

Insgesamt beansprucht der pU für Damoctocog alfa pegol einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ohne Angaben zur Wahrscheinlichkeit. Die Einschätzung des pU wird nicht geteilt.

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

2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

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

Die Vorlage von nicht vergleichenden Studien als weitere Untersuchungen begründet der pU damit, dass die EMA nur nicht vergleichende Studien für die Zulassung verlange. Des Weiteren gibt der pU an, dass Damoctocog alfa pegol in den von ihm vorgelegten nicht vergleichenden Studien aus seiner Sicht ausreichend untersucht worden sei und er daher die Ergebnisse in seinem Dossier darstelle.

Die Argumentation des pU ist nicht sachgerecht. Allein auf Basis nicht kontrollierter Studien ohne vergleichende 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.

2.7.9.3 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.

2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU stellt in seiner Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten dar und beschreibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.4) warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte entfällt, da keine geeigneten Daten für die 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. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Damoctocog alfa pegol [13] als vorbehandelte Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU sieht einen hohen medizinischen Bedarf an neuen Therapieoptionen, die die erforderliche Applikationsfrequenz reduzieren und einen kontinuierlich hohen Faktor-VIII-Talspiegel im Rahmen der prophylaktischen Anwendung ermöglichen. Damoctocog alfa pegol deckt nach Aussage des pU diesen Bedarf, da es im Vergleich zu anderen Faktor-VIII-Präparaten eine verringerte Applikationsfrequenz aufweist. Außerdem ermögliche Damoctocog alfa pegol einen kontinuierlich hohen Faktor-VIII-Talspiegel aufgrund einer verlängerten Halbwertszeit.

3.1.3 Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation auf das Dossier zu Rurioctocog alfa pegol [17] und den zugehörigen Beschluss des G-BA [18] aus dem Jahr 2018. Die dort ermittelte Spanne basierte für die Untergrenze auf Angaben des Deutschen Hämophilieregisters zur Anzahl der gemeldeten substitutionsbedürftigen Patienten mit Hämophilie A aus dem Jahr 2010 [19] und für die Obergrenze auf den Daten des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs des Ausgleichsjahres 2014 zur Anzahl der GKV-Patienten mit Hämophilie A [20]. Die Einschränkung der Spanne auf Patienten ab 12 Jahren erfolgte im Rahmen der Dossierbewertung zu Turoctocog alfa aus dem Jahr 2014 [21].

Davon ausgehend bestimmt der pU eine Spanne von 2840 bis 3190 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU sind nachvollziehbar und in der Größenordnung plausibel.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patienten

Der pU gibt an, dass innerhalb der nächsten 5 Jahre keine wesentlichen Änderungen der Prävalenz und Inzidenz der Hämophilie A zu erwarten sind.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 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 festgelegt. Der pU berechnet die Jahrestherapiekosten lediglich für rekombinante Faktor-VIII-Präparate. Dies begründet er mit höheren Sicherheitsrisiken bei aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-VIII-Präparaten. Die rekombinant hergestellten Wirkstoffe Octocog alfa und Simoctocog alfa stellt der pU beispielhaft anhand der Präparate Kovaltry [22] bzw. Nuwiq [23] dar. Für humanplasmatische Faktor-VIII-Präparate (am Beispiel Fanhdi [24]) gibt der pU lediglich den Verbrauch und die Kosten des Arzneimittels pro Packung an.

Die Jahrestherapiekosten stellt der pU für die Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A dar. Zu den Kosten für die Bedarfsbehandlung bei Patienten mit mittelschwerer und leichter Hämophilie A macht der pU keine Angaben. Dies ist nachvollziehbar, da der Verbrauch bei Patienten mit mittelschwerer und leichter Hämophilie A patientenindividuell unterschiedlich ist.

Der pU berechnet die Kosten gemäß den jeweiligen Fachinformationen für 2 verschiedene Altersgruppen (12 bis unter 18 Jahre und Erwachsene). Für die Ermittlung der Durchschnittsgewichte dieser Altersgruppen zieht der pU Daten des Mikrozensus aus dem Jahr 2017 [25] heran.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [13,22-24,26-30].

Für eine Langzeitprophylaxe mit Turoctocog alfa bestehen laut Fachinformation [29] weitere Dosierungsschemata für die Zielpopulation (40 bis 60 IE) pro kg Körpergewicht alle 3 Tage oder 2-mal wöchentlich). Für die Spanne der Jahrestherapiekosten ergeben sich durch die Berücksichtigung dieser Dosierungsschemata nach eigener Berechnung jedoch keine Veränderungen.

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch an Faktor-VIII-Präparaten bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Hämophilie A richtet sich nach dem jeweiligen Bedarf und ist patientenindividuell verschieden.

Aus diesem Grund ermittelt der pU den theoretischen Verbrauch bei Patienten mit schwerer Hämophilie A für die prophylaktische Therapie gemäß den Fachinformationen von Damoctocog alfa pegol [13] sowie den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie [22-24,26-30]. Die Dosierung richtet sich nach dem Körpergewicht des Patienten. Die Angaben des pU zum durchschnittlichen Körpergewicht für die männliche Bevölkerung (12 bis unter 18 Jahre: 61,8 kg und Erwachsene: 85,0 kg) können dem Mikrozensus für das Jahr 2017 [31] entnommen werden.

Der pU berechnet den Verbrauch pro Infusion und Patient bei prophylaktischer Therapie (angegeben als IE) korrekt einschließlich Verwurf, da Faktor-VIII-Präparate nach Rekonstitution umgehend verwendet werden sollten.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Damoctocog alfa pegol ist mit Stand vom 01.01.2019 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 01.12.2018 wieder.

Die Kosten der rekombinant hergestellten Wirkstoffe Octocog alfa und Simoctocog alfa stellt der pU beispielhaft anhand der Präparate Kovaltry [22] bzw. Nuwiq [23] dar. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar, zu deren Kosten der pU keine Angaben macht. Für Octocog alfa ist ein wirtschaftlicheres Präparat verfügbar [32].

Der pU liefert für die humanplasmatischen Faktor-VIII-Präparate die Kosten für das Präparat Fanhdi. Es sind ebenfalls weitere Fertigarzneimittel verfügbar, zu deren Kosten der pU keine Angaben macht.

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 relevanten Informationen. Zudem unterliegen Faktor-VIII-Präparate nicht dem Geltungsbereich der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV). Deshalb hat der pU, entsprechend dem Vorgehen des G-BA im Beschluss zu Rurioctocog alfa pegol [33], die Kosten pro Packung auf Basis des Direktvertriebs (Herstellerabgabepreis zuzüglich der Mehrwertsteuer von 19 %) ermittelt. Die vom pU angegebenen Kosten zu Damoctocog alfa pegol und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie lassen sich anhand dieses Vorgehens und den Informationen der Lauer-Taxe nachvollziehen.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Gemäß den jeweiligen Fachinformationen von Damoctocog alfa pegol [13] und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie [22-24,26-30] sind Bestimmungen des Faktor-VIII-Spiegels und der Hemmkörper erforderlich. Der pU berücksichtigt für Damoctocog alfa pegol sowie für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Dieses Vorgehen ist plausibel, da in der Inanspruchnahme dieser Leistungen kein regelhafter Unterschied zwischen den verschiedenen Arzneimitteln besteht.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 8 in Abschnitt 4.4.

Der pU ermittelt für Damoctocog alfa pegol Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 345 754,76 € bis 485 386,49 € (Alter ab 12 bis unter 18 Jahre) bzw. 484 056,56 € bis 679 540,94 € (Erwachsene). Diese Angaben entsprechen den Arzneimittelkosten und sind in der Größenordnung plausibel.

Der G-BA hat rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor-VIII-Präparate für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pU berechnet die Jahrestherapiekosten lediglich für rekombinante Faktor-VIII-Präparate. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Efmoroctocog alfa, Lonoctocog alfa, Morooctocog alfa, Rurioctocog alfa pegol, Simooctocog alfa und Turoctocog alfa entsprechen den Arzneimittelkosten und sind plausibel. Der pU überschätzt die Arzneimittelkosten für Octocog alfa, da er nicht das wirtschaftlichste Präparat berücksichtigt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Aufgrund der geringeren Applikationsfrequenz geht der pU von einer Präferenz der Patienten mit Hämophilie A für Damoctocog alfa pegol aus. Er macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen, geht aber davon aus, dass diese in den nächsten 5 Jahren kontinuierlich ansteigen werden.

Der pU stellt die Kontraindikationen von Damoctocog alfa pegol gemäß Fachinformation [13] dar. Hinsichtlich der Therapieabbrüche erwartet er keinen bedeutenden Unterschied zur bisherigen Versorgungssituation.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation sind in der Größenordnung plausibel.

Die Jahrestherapiekosten stellt der pU für die Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A dar. Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten für Damoctocog alfa pegol sind in der Größenordnung plausibel. Der G-BA hat rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor-VIII-Präparate für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pU berechnet die Jahrestherapiekosten lediglich für rekombinante Faktor-VIII-Präparate. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Efmoroctocog alfa, Lonoctocog alfa, Morooctocog alfa, Rurioctocog alfa pegol, Simooctocog alfa und Turoctocog alfa sind plausibel. Der pU überschätzt die Arzneimittelkosten für Octocog alfa.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren 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: Damoctocog alfa pegol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel)	Rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und 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
Damoctocog alfa pegol	vorbehandelte Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel)	2840–3190	Die Angaben des pU sind in der Größenordnung plausibel.
<p>a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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
Damoctocog alfa pegol	vorbehandelte Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel)		Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind in der Größenordnung plausibel.
	davon:		
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	345 754,76–485 386,49	
	Erwachsene	484 056,56–679 540,94	
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Efmoroctocog alfa	Alter 12 bis unter 18 Jahre	143 205,20–581 228,13	Der G-BA hat rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor-VIII-Präparate für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pU berechnet die Jahrestherapiekosten lediglich für rekombinante Faktor-VIII-Präparate. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Efmoroctocog alfa, Lonoctocog alfa, Moroctocog alfa, Rurioctocog alfa pegol, Simoctocog alfa und Turoctocog alfa sind plausibel. Der pU überschätzt die Arzneimittelkosten für Octocog alfa.
	Erwachsene	184 120,97–786 367,47	
Lonoctocog alfa	Alter 12 bis unter 18 Jahre	143 561,60–559 890,24	
	Erwachsene	200 986,24–732 164,16	
Moroctocog alfa	Alter 12 bis unter 18 Jahre	176 030,75–528 092,25	
	Erwachsene	246 443,05–739 329,15	
Octocog alfa	Alter 12 bis unter 18 Jahre	169 798,72–509 396,16	
	Erwachsene	237 718,21–713 154,62	
Rurioctocog alfa pegol	Alter 12 bis unter 18 Jahre	361 998,00–470 597,40	
	Erwachsene	506 797,20–615 396,60	
Simoctocog alfa	Alter 12 bis unter 18 Jahre	158 790,63–476 371,88	
	Erwachsene	222 306,88–666 920,63	
Turoctocog alfa	Alter 12 bis unter 18 Jahre	192 601,50–500 763,90	
	Erwachsene	269 642,10–654 845,10	
a: Angaben des pU basierend auf den für die Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A vorgesehenen Therapieschemata der jeweiligen Fachinformationen. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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.

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

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

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

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

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

Die Bildung neutralisierender Antikörper (Inhibitoren) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Das Risiko, Inhibitoren zu entwickeln, korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung sowie der Exposition gegenüber dem Faktor VIII. Dieses Risiko ist innerhalb der ersten 50 Expositionstage am größten, besteht allerdings lebenslang fort, wobei dies aber selten ist. In seltenen Fällen können sich Inhibitoren nach den ersten 50 Expositionstagen bilden. Generell sollten alle Patienten, die mit Faktor VIII-Produkten behandelt wurden, sorgfältig mittels klinischer Befunde und mit geeigneten Labortests hinsichtlich der potenziellen Entwicklung von Inhibitoren überwacht werden.

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

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

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

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

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

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. Reding MT, Ng HJ, Poulsen LH, Eyster ME, Pabinger I, Shin HJ et al. Safety and efficacy of BAY 94-9027: a prolonged-half-life factor VIII. *J Thromb Haemost* 2017; 15(3): 411-419.
4. Coyle TE, Reding MT, Lin JC, Michaels LA, Shah A, Powell J. Phase I study of BAY 94-9027: a PEGylated B-domain-deleted recombinant factor VIII with an extended half-life, in subjects with hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2014; 12(4): 488-496.
5. Brodde M, Müller A, Kehrel B. Cellular Stress induced by plasma-derived factor VIII products. *Transfus Med Hemother* 2014; 41(2): 140-144.
6. Brodde MF, Kehrel BE. Markers of blood cell activation and complement activation in factor VIII and von Willebrand factor concentrates. *Transfus Med Hemother* 2010; 37(4): 175-184.
7. Clifton JG, Huang F, Kovac S, Yang X, Hixson DC, Josic D. Proteomic characterization of plasma-derived clotting factor VIII – von Willebrand factor concentrates. *Electrophoresis* 2009; 30(20): 3636-3646.
8. Di Minno MN, Ambrosino P, Franchini M, Coppola A, Di Minno G. Arthropathy in patients with moderate hemophilia a: a systematic review of the literature. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39(7): 723-731.
9. Novo Nordisk Pharma. Turoctocog alfa (NovoEight): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 A. 14.01.2014.
10. Mantovani LG, Monzini MS, Mannucci PM, Scalone L, Villa M, Gringeri A. Differences between patients', physicians' and pharmacists' preferences for treatment products in haemophilia: a discrete choice experiment. *Haemophilia* 2005; 11(6): 589-597.
11. Mohamed AF, Epstein JD, Li-McLeod JM. Patient and parent preferences for haemophilia A treatments. *Haemophilia* 2011; 17(2): 209-214.
12. Tischer B, Marino R, Napolitano M. Patient preferences in the treatment of hemophilia A: impact of storage conditions on product choice. *Patient Prefer Adherence* 2018; 12: 431-441.
13. Bayer. Fachinformation Jivi 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E./3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. 22.11.2018.

14. Iansavichene AE, Sampson M, McGowan J, Ajiferuke ISY. Should systematic reviewers search for randomized, controlled trials published as letters? *Ann Intern Med* 2008; 148(9): 714-715.
15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters [online]. [Zugriff: 01.02.2019]. URL: <https://www.sign.ac.uk/search-filters.html>.
16. Robinson KA, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *Int J Epidemiol* 2002; 31(1): 150-153.
17. Shire Deutschland. Rurioctocog alfa pegol (Adynovi): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 15.05.2018 [Zugriff: 28.08.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/365/#tab/dossier>.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Rurioctocog alfa pegol. 01.11.2018.
19. Deutsches Hämophilieregister. Berichte nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG): Angaben zu Personen mit angeborenen Hämostasestörungen der Jahre 2008 bis 2012 [online]. [Zugriff: 07.12.2018]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/dhr-deutsches-haemophilieregister/deutsches-haemophilieregister-dhr-tabellen-abbildungen-tfg21-2008-2017.zip;jsessionid=2ADA67E9F750D3C61F56AD8355458563.1_cid319?blob=publicationFile&v=15.
20. Bundesversicherungsamt. Erläuterungen zur Festlegung von Morbiditätsgruppen, Zuordnungsalgorithmus, Regressionsverfahren und Berechnungsverfahren für das Ausgleichsjahr 2014. Bonn; 30.09.2013.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Turoctocog alfa: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-04 [online]. 10.04.2014 [Zugriff: 26.02.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 218). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-04_Turoctocog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
22. Bayer. Fachinformation Kovaltry 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E./ 2000 I.E./ 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. 11.2018.
23. Octapharma. Fachinformation Nuwiq Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. 03.2018.
24. Grifols Deutschland. Fachinformation Fanhdi 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E./ 1500 I.E. 12.2018.
25. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 29.11.2018]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?blob=publicationFile>.

26. Baxalta Innovations. Fachinformation ADYNOVI 2 ml. 02.2018.
27. C. S. L. Behring. Fachinformation AFSTYLA 250 I.E. / 500 I.E. / 1000 I.E. / 1500 I.E. / 2000 I.E. / 2500 I.E. / 3000 I.E. 02.2018.
28. Swedish Orphan Biovitrum. Fachinformation ELOCTA. 16.11.2017.
29. Novo Nordisk. Fachinformation NovoEight. 07.2018.
30. Pfizer Europe. Fachinformation 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. 08.2018.
31. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg); Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht (männlich) [online]. In: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 01.08.2018 [Zugriff: 31.01.2019]. URL: <http://www.gbe-bund.de/>.
32. Bayer Pharma. Iblis 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E./3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 02.2016 [Zugriff: 30.01.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Rurioctocog alfa pegol [online]. 01.11.2018 [Zugriff: 31.01.2019]. 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
Pötzsch, Bernd	nein	nein / nein	ja / nein	nein / nein	nein	ja	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 Interessen- gemeinschaft Hämophiler e. V.	ja	ja / nein	nein / 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)?