

IQWiG-Berichte – Nr. 506

Lonococog alfa (Hämophilie A) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A17-03
Version: 1.0
Stand: 25.04.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

01.02.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-03

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 Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Gregor Moritz
- Judith Gibbert
- Wolfram Groß
- Thomas Kaiser
- Marco Knellingen
- Fabian Lotz
- Katrin Nink

Schlagwörter: Lonoctocog alfa, Hämophilie A, Nutzenbewertung

Keywords: Lonoctocog alfa, Hemophilia A, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

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	6
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 A, Abschnitt 3.1).....	8
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	8
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	8
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	10
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	10
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	10
2.7.2.3.2 Studienpool	11
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	11
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	12
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	12
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	12
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	12
2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	12

2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	12
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	13
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	13
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	13
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	14
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	14
3	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	GKV-Patienten in der Zielpopulation	15
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	16
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	16
3.2.1	Behandlungsdauer	16
3.2.2	Verbrauch	17
3.2.3	Kosten.....	17
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	18
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	18
3.2.6	Versorgungsanteile	18
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	19
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	20
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	20
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	20
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	21
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24
5	Literatur	26
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lonococog alfa	3
Tabelle 3: Lonococog alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	4
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lonococog alfa	5
Tabelle 5: Lonococog alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 6: Lonococog alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	20
Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	21
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	22

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
DHR	Deutsches Hämophileregister
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IE	Internationale Einheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Morbi-RSA	morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
WFH	World Federation of Hemophilia

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 Lonococog alfa gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.02.2017 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 die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

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, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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 dieser Bewertung 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 Anhang. 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 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (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 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, 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 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossierunterlagen 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 Lonococog alfa gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.02.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lonococog alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel).

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lonococog alfa

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten 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

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

Ergebnisse

Der pU legt keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Lonococog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Direkter Vergleich

Aus seiner Informationsbeschaffung identifizierte der pU keine randomisierte oder nicht randomisierte direkt vergleichende Studie zum Vergleich von Lonococog alfa mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weder zur Prophylaxe noch zur anlassbezogenen Behandlung.

Weitere Untersuchungen

Der pU identifizierte für Lonoctocog alfa 2 einarmige Studien. Beide Studien untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit von Lonoctocog alfa bei vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A unterschiedlicher Altersgruppen. In beiden Studien erfolgte zu Beginn eine Untersuchung der Pharmakokinetik. Daran schloss sich eine Behandlungsperiode mit Lonoctocog alfa in unterschiedlichen Behandlungsregimen (Prophylaxe bzw. anlassbezogene Behandlung) sowie eine Extensionsphase an, sodass die eingeschlossenen Patienten bis zu 24 Monate behandelt wurden.

Beide Studien sind zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet, da sie als einarmige 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, da er keine Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gesucht hat.

Zusammenfassung

Insgesamt legt der pU keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Lonoctocog alfa vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lonoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Lonoctocog alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3: Lonoctocog alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Kindern und Erwachsenen 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 Lonoctocog alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel).

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

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lonoctocog alfa

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten 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 folgt bei seiner Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Festlegung des G-BA.

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 Beurteilung 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:

- Studienlisten zu Lonoctocog alfa (Stand zum 02.12.2016)
- bibliografische Recherche zu Lonoctocog alfa (letzte Suche am 05.12.2016)
- Suche in Studienregistern zu Lonoctocog alfa (letzte Suche am 29.11.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Lonoctocog alfa (letzte Suche am 16.02.2017)

Direkter Vergleich

Aus seiner Informationsbeschaffung identifizierte der pU keine randomisierte oder nicht randomisierte direkt vergleichende Studie zum Vergleich von Lonoctocog alfa mit der

zweckmäßigen Vergleichstherapie, weder zur Prophylaxe noch zur anlassbezogenen Behandlung. Auch durch die Vollständigkeitsprüfung wurde keine direkt vergleichende Studie identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Der pU identifizierte für Lonoctocog alfa 2 einarmige Studien: CSL627_1001 [3] und CSL627_3002 [4]. Beide Studien untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit von Lonoctocog alfa bei vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A unterschiedlicher Altersgruppen. In beiden Studien erfolgte zu Beginn eine Untersuchung der Pharmakokinetik nach Einmalgabe der Studienmedikation. In der Studie CSL627_1001 erfolgte in dieser Phase ein Vergleich der einmaligen Gabe von Lonoctocog alfa gegenüber Octocog alfa in einem Cross-over-Design nach viertägiger Auswaschphase. In der Studie CSL627_3002 war die Teilnahme am Pharmakokinetik-Teil der Studie optional und bestand ausschließlich in der Einmalgabe von Lonoctocog alfa. In beiden Studien schloss sich eine Behandlungsperiode mit Lonoctocog alfa in unterschiedlichen Behandlungsregimen (Prophylaxe bzw. anlassbezogene Behandlung) sowie eine Extensionsphase an, sodass die eingeschlossenen Patienten bis zu 24 Monate behandelt wurden.

Beide Studien sind zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet, da sie als einarmige 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, da er keine Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gesucht hat (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1).

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Tabelle 5: Lonoctocog alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Kindern und Erwachsenen 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		

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für Lonoctocog alfa einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 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 rekombinant hergestellte Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dies entspricht der Festlegung des G-BA.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl 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 Lonococog alfa in der Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor-VIII-Mangel) zu bewerten. Die Bewertung soll auf Basis aktueller klinischer Evidenz zu patientenrelevanten Endpunkten hinsichtlich Mortalität, Morbidität und Sicherheit gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor-VIII-Präparate) erfolgen.

Der Fragestellung des pU wird weitgehend gefolgt. Der pU macht in seiner Fragestellung jedoch keine Angaben zu den für die Bewertung relevanten Endpunkten.

Weiterhin führt der pU aus, dass die in seinem Dossier präsentierten Studien zu Lonococog alfa nicht als vergleichende Studien durchgeführt worden seien. Dies entspräche Anforderungen der European Medicines Agency (EMA), welche für eine Zulassung von Faktor-VIII-Präparaten keine vergleichenden Studien verlange. Aus Sicht des pU könne jedoch davon ausgegangen werden, dass Lonococog alfa in den von ihm präsentierten zulassungsrelevanten (nicht vergleichenden) Studien ausreichend untersucht worden sei.

Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt. Allein auf der Basis einarmiger Studien ohne vergleichende Daten lässt sich kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten (siehe Abschnitte 2.3 und 2.7.2.3.1). Das Argument, dass die EMA nur einarmige Studien fordert, 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

In Modul 4 A (Abschnitt 4.2.2) benennt der pU Kriterien für die Auswahl relevanter Studien. Hierbei legt er unterschiedliche Kriterien für die Auswahl randomisierter kontrollierter Studien (RCT) (Tabelle 4-3) und für die Suche nach Studien für weitere Untersuchungen (Tabelle 4-4) fest.

Einschlusskriterien für die Suche nach RCT mit Lonoctocog alfa

Die vom pU festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien sind grundsätzlich dazu geeignet, für die Bewertung relevante RCT zu identifizieren. Dabei berücksichtigt der pU entsprechend der Festlegungen in seiner Fragestellung als Vergleichsintervention alle vom G-BA vorgeschlagenen Alternativen (rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor-VIII-Präparate).

Der pU hat eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen festgelegt. Dieser Festlegung wird für die Untersuchung der prophylaktischen Behandlung mit Gerinnungsfaktor-Präparaten gefolgt. Zusätzlich ist für die Beurteilung der anlassbezogenen Behandlung eine Studiendauer von mindestens 50 Expositionstagen zu gewährleisten [5,6].

Einschlusskriterien für die Suche nach Studien für weitere Untersuchungen

Intervention und Vergleichstherapie

Der pU benennt in seinen Einschlusskriterien Lonoctocog alfa als Intervention. Für die Vergleichstherapie benennt er hingegen „keine Einschränkung“ als Ein- und Ausschlusskriterium. Hieraus wird zunächst nicht deutlich, ob der pU bei der Suche nach nicht randomisierten Studien auch nach Studien mit der Vergleichstherapie gesucht hat. Der pU argumentiert jedoch in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.6 des Dossiers, dass ein adjustierter indirekter Vergleich auf Basis eines Brückenkomparators nicht möglich sei, da keine vergleichenden Studien für das zu bewertende Arzneimittel Lonoctocog alfa vorlägen und ein nicht adjustierter indirekter Vergleich nach der Verfahrensordnung keine valide Analyseverfahren darstelle. Aus dieser Argumentation des pU sowie seiner Studienselektion lässt sich entnehmen, dass er ausschließlich Studien mit Lonoctocog alfa gesucht und selektiert hat, nicht aber Studien zur Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1).

Damit setzt der pU die in seiner Fragestellung getroffene Festlegung, den Zusatznutzen von Lonoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie rekombinanter oder aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate abzuleiten, inhaltlich unvollständig um. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind als Vergleichstherapie sowohl rekombinante als auch aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate relevant.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Eine Kommentierung der Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse entfällt, da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Lonococog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorgelegt hat.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 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

Es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

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

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

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT 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 wurden keine relevanten Studien zu Lonoctocog alfa identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Der pU hat für das zu bewertende Arzneimittel gemeinsame Recherchen für den direkten Vergleich und die weiteren Untersuchungen durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCT enthalten. Der pU selektiert das Rechercheergebnis auf nicht randomisierte Studien zum zu bewertenden Arzneimittel und stellt die Ergebnisse dar.

Der pU hat keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Somit umfasst der Studienpool des pU für weitere Untersuchungen keine Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, sondern ausschließlich einarmige Studien zu Lonoctocog alfa (siehe Abschnitt 2.3). Die Informationsbeschaffung des pU zu den weiteren Untersuchungen ist daher inhaltlich unvollständig und nicht geeignet, einen Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie zu ermöglichen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit wurde verzichtet.

2.7.2.3.2 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 Lonoctocog alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Weitere Untersuchungen

Der pU identifiziert zu Lonoctocog alfa 2 einarmige Studien: CSL627_1001 und CSL627_3002. Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pU keine Informationsbeschaffung durchgeführt. Auf Basis der beiden einarmigen 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 Lonoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe Abschnitte 2.3 und 2.7.2.3.1).

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Dossier des pU wurden keine RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Lonoctocog alfa herangezogen.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Lonococog alfa herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Die unter weitere Untersuchungen vorgelegten Studien sind insgesamt für die Bewertung des Zusatznutzens von Lonococog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Eine ausführliche Kommentierung erfolgt in den Abschnitten 2.3 und 2.7.2.3.1.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 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 einarmigen Studien zu Lonococog alfa. Er argumentiert, dass einarmige Studien geeignet seien, den medizinischen Zusatznutzen festzustellen. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Allein auf der Basis einarmiger Studien ohne vergleichende Daten lässt sich keine Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Die vorgelegten weiteren Untersuchungen sind insgesamt inhaltlich unvollständig (siehe Abschnitte 2.3 und 2.7.2.3.1) und somit für die Bewertung des Zusatznutzens von Lonococog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise werden daher nicht weiter kommentiert.

2.7.2.8.2 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 legt für die Bewertung des Zusatznutzens keine geeigneten Daten vor. 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 Lonoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da sie aufgrund der unvollständigen Bearbeitung der Fragestellung keinen Vergleich zwischen Lonoctocog alfa und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen (siehe Abschnitte 2.3 und 2.7.2.3.1).

Weitere Überlegungen des pU zur Ableitung des Zusatznutzens

In Modul 4 A, Abschnitt 4.4.2 des Dossiers stellt der pU weitere Überlegungen zum Zusatznutzen an. Er beschreibt eine aus seiner Sicht „verbesserte Sicherheit und erhöhte Flexibilität in der Anwendung von Lonoctocog alfa“, die sich insbesondere aus einem Vergleich zu Octocog alfa ergäbe. In seiner Argumentation stützt er sich dabei auf Ergebnisse zum pharmakokinetischen Endpunkt „Faktor-VIII-Aktivität und Fläche unter der Kurve“, welcher in Teil 1 der Studie CSL627_1001 ausgewertet wurde. Die Patienten erhielten hierfür in einem Cross-over-Studiendesign zunächst eine Einmaldosis von Lonoctocog alfa oder Octocog alfa und schließlich nach einer Auswaschphase eine zweite Einmaldosis des jeweils anderen Wirkstoffs. Nach Gabe des Gerinnungsfaktors wurden die Faktor-VIII-Spiegel zu definierten Zeitpunkten über einen Zeitraum von 72 Stunden gemessen. Der pU legt außerdem eine darauf aufbauende Modellierung des Faktor-VIII-Spiegels vor [7,8].

Abgesehen davon, dass diese Überlegungen zur Einmalgabe den eigenen Einschlusskriterien des pU widersprechen (Mindeststudiendauer 6 Monate), sind diese Überlegungen auch aus methodischer und inhaltlicher Sicht nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet. Es handelt sich um einen unsystematischen Vergleich simulierter PK-Profile aus Einmalgaben ohne Berücksichtigung individueller Therapiesteuerung im Zeitverlauf. Es fehlt zudem der Nachweis, dass und in welchem Ausmaß sich durch die postulierten Unterschiede patientenrelevante Endpunkte beeinflussen lassen.

Insgesamt beansprucht der pU für Lonoctocog alfa einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Die Einschätzung des pU wird nicht geteilt.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Lonoctocog alfa eingesetzt.

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

Die Angaben des pU zur Begründung für die Vorlage weiterer Untersuchungen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers.

Der pU begründet den Einschluss weiterer Untersuchungen damit, dass keine Daten aus direkt vergleichenden Studien zu Lonococog alfa im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlägen. Für Lonococog alfa lägen ausschließlich einarmige, nicht vergleichende Zulassungsstudien vor. In Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.6 beschreibt der pU, dass daher keine Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs auf Basis eines Brückenkomparsators möglich sei. Zudem stellten aus seiner Sicht nicht adjustierte indirekte Vergleiche laut Verfahrensordnung keine valide Analysemethoden dar, weshalb er diese in seinem Dossier ebenfalls nicht durchgeführt habe.

Der pU gibt an, dass Lonococog alfa in den von ihm betrachteten einarmigen Studien aus seiner Sicht ausreichend untersucht worden sei und er daher die Ergebnisse in seinem Dossier darstelle.

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. So lässt sich ohne vergleichende Daten kein Zusatznutzen von Lonococog gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

2.7.2.9.3 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.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten 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 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 Lonoctocog alfa als Kinder und Erwachsene mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) [9].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert den hohen medizinischen Bedarf an neuen Therapieoptionen innerhalb der Erkrankung anhand bisher nicht vollständig vermeidbaren spontanen Blutungen und damit verbundenen Folgeschäden, wie Arthropathien, einer verminderten Lebensqualität und dem Auftreten von Hemmkörpern gegen den substituierten Faktor-VIII, welche insbesondere Patienten mit schwerer Hämophilie A betreffen.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation auf die Bewertungen des IQWiG und entsprechende Beschlüsse des G-BA zu Turoctocog alfa, Simoctocog alfa und Efmorococog alfa im Indikationsgebiet Hämophilie A [6,10-14]. Die dort ermittelte Spanne der Patientenzahl basierte für die Untergrenze auf den Angaben des Deutschen Hämophilieregisters (DHR) zur Anzahl der gemeldeten substitutionsbedürftigen Patienten mit Hämophilie A aus dem Jahr 2010 [15] und für die Obergrenze auf den Daten des morbiditätsadjustierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA) des Ausgleichsjahres 2014 [16] zur Anzahl der GKV-Patienten mit Hämophilie A.

Davon ausgehend legt der pU eine Spanne von 3192 bis 3584 GKV-Patienten in der Zielpopulation sowie die Unterteilung nach Alter und Schweregrad gemäß den entsprechenden Bewertungen des IQWiG (siehe Tabelle 7 in Abschnitt 4.3) zugrunde.

Darüber hinaus gibt der pU aktuellere Zahlen basierend auf den Angaben des DHR [17] und der World Federation of Hemophilia (WFH) [18,19] aus den Jahren 2014 und 2015 an, welche in ihrer Größenordnung mit der Anzahl der gemeldeten substitutionsbedürftigen Patienten mit Hämophilie A aus dem Jahr 2010 übereinstimmen. In den nachfolgenden Berechnungen werden diese aktuelleren Zahlen nicht berücksichtigt. Der pU begründet sein Vorgehen mit der Transparenz und einer besseren Vergleichbarkeit gegenüber diesen aktuelleren Angaben.

Bewertung des Vorgehens des pU

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

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-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 2021 berechnet der pU auf Basis von Bevölkerungsdaten [20,21] und der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes [22] 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 2.5 zu entnehmen.

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

Der G-BA hat rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate für die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pU stellt in Übereinstimmung hierzu die Kosten für folgende rekombinante Faktor-VIII-Präparate dar: Octocog alfa (am Beispiel Iblis [23]), Moroctocog alfa (ReFacto AF [24]), Turoctocog alfa (NovoEight [25]), Simoctocog alfa (Nuwiq [26]) und Efmoroctocog alfa (Elocta [27]), sowie die Kosten für humanplasmatische Faktor-VIII-Präparate (am Beispiel Optivate [28]).

Die Kosten von Lonoctocog alfa und den zweckmäßigen Vergleichstherapien stellt der pU für die Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A dar. Zu den Kosten einer Bedarfsbehandlung bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Hämophilie A macht der pU keine Angaben. Dies ist nachvollziehbar, da sich die Therapie der leichten und mittelschweren Hämophilie A nach dem Verlauf der Erkrankung sowie aktuellen Laborparametern richtet und der Verbrauch patientenindividuell ist.

Der pU berechnet die Kosten gemäß der jeweiligen Fachinformationen für 4 verschiedene Altersgruppen (unter 6 Jahre, 6 bis unter 12 Jahre, 12 bis unter 18 Jahre und Erwachsene) und setzt Daten des Mikrozensus aus dem Jahr 2013 [21] für die Ermittlung der Durchschnittsgewichte dieser Altersgruppen an.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Lonoctocog alfa sowie den zweckmäßigen Vergleichstherapien Octocog alfa, Moroctocog alfa, Turoctocog alfa, Simoctocog alfa, Efmoroctocog alfa und dem humanplasmatischen Faktor-VIII-Präparat zur Prophylaxe von Blutungen sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [9,23-28].

Der pU weist darauf hin, dass in einigen Fällen, insbesondere für Patienten unter 18 Jahren, höhere Dosierungen oder kürzere Dosierungsintervalle notwendig sein können [9,23-28].

Für eine Langzeitprophylaxe mit Turoctocog alfa liegen gemäß Fachinformation 2 Dosierungsschemata vor (20 bis 40 IE pro kg Körpergewicht alle 2 Tage oder 20 bis 50 IE pro kg Körpergewicht 3-mal pro Woche für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre bzw. 25 bis 50 IE pro kg Körpergewicht alle 2 Tage oder 25 bis 60 IE pro kg Körpergewicht 3-mal pro Woche für Kinder unter 12 Jahre) [25]. Der pU hat die Behandlungsspanne von Turoctocog alfa mit 156 bis 183 Tagen korrekt wiedergegeben. In Abweichung zu den Angaben der Fachinformation hat er jedoch den minimalen Behandlungsabstand, der eine Therapie alle 2 Tage vorsieht, sowie die maximale Dosis von 50 IE bzw. 60 IE pro kg Körpergewicht für seine Berechnung der oberen Grenze der Jahrestherapiekosten zugrunde gelegt.

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 prophylaktischer Therapie gemäß der Fachinformationen von Lonoctocog alfa sowie den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie [9,23-26,28,29]. Die Dosierung richtet sich nach dem Körpergewicht des Patienten. Angaben hierzu gewinnt der pU aus dem Mikrozensus 2013 des Statistischen Bundesamtes [30]. Er gibt ein mittleres Körpergewicht für die männliche Bevölkerung pro Altersgruppe an (unter 6 Jahre: 15 kg, 6 bis unter 12 Jahre: 32,4 kg, 12 bis unter 18 Jahre: 61,7 kg und Erwachsene: 84,3 kg). Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

Der pU berechnet den Verbrauch pro Infusion und Patient bei prophylaktischer Therapie (angegeben als Internationale Einheit [IE]) korrekt einschließlich Verwurf, da Faktor-VIII-Präparate nach Rekonstitution nur maximal 24 Stunden aufbewahrt werden können.

3.2.3 Kosten

Lonoctocog alfa ist mit Stand vom 01.02.2017 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar; die Kosten der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pU mit Stand vom 15.01.2017 in der Lauer-Taxe abgefragt. Die Angaben zu den Kosten von Lonoctocog alfa, Octocog alfa (Iblias), Moroctocog alfa, Turoctocog alfa, Simoctocog alfa, Efmoroctocog alfa und dem humanplasmatischen Faktor-VIII-Präparat Optivate gibt der pU korrekt wieder.

Der pU liefert für Octocog alfa und die humanplasmatischen Faktor-VIII-Präparate die Kosten der jeweils wirtschaftlichsten Alternative. Es sind 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 Efmoroctocog alfa [10], die Kosten pro Packung auf Basis des Direktvertriebs (Herstellerabgabepreis zuzüglich der Mehrwertsteuer von 19 %) ermittelt. Die vom pU angegebenen Kosten zu Lonoctocog alfa 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 Lonoctocog alfa [9] und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie [23-26,28,29] sind Bestimmungen des Faktor-VIII-Spiegels und der Hemmkörper erforderlich. Der pU berücksichtigt für Lonoctocog alfa sowie 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

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten für Lonoctocog alfa mit 67 449,20 € bis 151 760,70 € (Alter unter 6 Jahre), 134 898,40 € bis 354 108,30 € (Alter ab 6 bis unter 12 Jahre), 168 623,00 € bis 657 629,70 € (Alter ab 12 bis unter 18 Jahre) sowie 236 072,20 € bis 859 977,30 € (Erwachsene) pro Patient. Diese Angaben sind plausibel.

Die Jahrestherapiekosten für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Tabelle 8 in Abschnitt 4.4.

Die Angaben des pU zu Turoctocog alfa stellen hinsichtlich der Obergrenzen der Jahrestherapiekosten je Altersgruppe eine Überschätzung dar, da sich aufgrund der Fachinformation [25] eine geringere Anzahl von Behandlungstagen bei der maximal empfohlenen Dosierung ergibt. Daher werden die Jahrestherapiekosten unter Berücksichtigung der Dosierungsangaben gemäß der Fachinformation von Turoctocog alfa [25] und der daraus folgenden Behandlungstage pro Jahr für die verschiedenen Altersgruppen neu berechnet (siehe Tabelle 8).

Für die anderen Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind die Angaben zu den Jahrestherapiekosten nachvollziehbar und plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass eine genaue Abschätzung der Versorgungsanteile aufgrund der patientenindividuellen Therapiesituation und der bestehenden Unsicherheit bezüglich der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation nicht möglich sei. Er geht jedoch von einem raschen Einsatz in der klinischen Praxis sowie einer gewissen Präferenz der Patienten mit Hämophilie A für Lonoctocog alfa aus.

Zu den Anteilen der Patienten, die aufgrund von Kontraindikationen nicht für eine Therapie mit Lonoctocog alfa infrage kommen, sowie zu Therapieabbrüchen macht er keine Angaben.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation ist in ihrer Größenordnung plausibel.

Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten pro Patient für Lonoctocog alfa, Octocog alfa (Iblias), Moroctocog alfa, Simoctocog alfa, Efmoroctocog alfa und das humanplasmatische Präparat Optivate sind in der Größenordnung ebenfalls plausibel.

Für Turoctocog alfa stellen die Angaben zur Obergrenze der Jahrestherapiekosten eine Überschätzung dar. Gemäß der empfohlenen Dosierungsschemata der Fachinformation [25] ergibt sich für die Berechnung eine geringere Anzahl an Behandlungstagen bei maximaler Dosierung.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel).

Lonoctocog alfa kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Lonoctocog alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Kindern und Erwachsenen 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.

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

Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Lonoctocog alfa	Kinder und Erwachsene mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel)	3192–3584	Die Angaben des pU sind nachvollziehbar und in der Größenordnung plausibel.
	davon:		
	Alter unter 6 Jahre	167–188 ^b	
	davon: Schweregrad leicht + mittelschwer	54–61	
	Schweregrad schwer	113–127	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre	181–203 ^b	
	davon: Schweregrad leicht + mittelschwer	59–66	
	Schweregrad schwer	122–137	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	197–220 ^b	
	davon: Schweregrad leicht + mittelschwer	64–71	
	Schweregrad schwer	133–149	
	Erwachsene	2647–2973 ^b	
davon: Schweregrad leicht + mittelschwer	982–1103		
Schweregrad schwer	1665–1870		
<p>a: Angaben des pU. Die Gesamtzahl der Patienten wurde den Beschlüssen des G-BA zu Efmoroctocog alfa, Turoctocog alfa und Simoctocog alfa entnommen [10,13,14]. Für die Aufteilung auf die einzelnen Subgruppen wurden die entsprechenden Bewertungen des IQWiG zugrunde gelegt [6,11,12].</p> <p>b: Addition der Angaben im Dossier</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; 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
Lonococog alfa	Kinder und Erwachsene mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel)		Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung plausibel.
	davon:		
	Alter unter 6 Jahre	67 449,20–151 760,70	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre	134 898,40–354 108,30	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	168 623,00–657 629,70	
	Erwachsene	236 072,20–859 977,30	
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Octocog alfa	Alter unter 6 Jahre	65 592,80–173 127,15	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung plausibel.
	Alter 6 bis unter 12 Jahre	98 389,20–403 963,35	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	163 982,00–491 946,00	
	Erwachsene	229 574,80–688 724,40	
Morococog alfa	Alter unter 6 Jahre	70 412,30–158 427,68	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung plausibel.
	Alter 6 bis unter 12 Jahre	105 618,45–316 855,35	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	176 030,75–528 092,25	
	Erwachsene	246 443,05–739 329,15	

(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 € ^a	Kommentar
Turoctocog alfa	Alter unter 6 Jahre	77 040,60–180 749,10	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patienten sind hinsichtlich der Untergrenzen plausibel. Der pU berechnet die Obergrenzen der Jahrestherapiekosten anhand der maximal möglichen Dosis und dem minimal möglichen Behandlungsabstand. Eigene Berechnungen unter Berücksichtigung der empfohlenen Dosierungsschemata gemäß der Fachinformation von Turoctocog alfa [25] ergeben Kosten von bis zu 154 081,20 €(Alter unter 6 Jahre), 308 162,40 €(Alter 6 bis unter 12 Jahre), 500 763,90 €(Alter 12 bis unter 18 Jahre) sowie 654 845,10 €(Erwachsene) pro Patient.
	Alter 6 bis unter 12 Jahre	154 081,20–361 498,20	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	192 601,50–587 434,58	
	Erwachsene	269 642,10–768 183,68	
Simococog alfa	Alter unter 6 Jahre	63 516,25–142 911,56	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung plausibel.
	Alter 6 bis unter 12 Jahre	95 274,38–285 823,13	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	158 790,63–476 371,88	
	Erwachsene	222 306,88–666 920,63	
Efmococog alfa	Alter unter 6 Jahre	58 637,25–195 993,00	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung plausibel.
	Alter 6 bis unter 12 Jahre	117 274,50–440 984,25	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	205 230,38–832 970,25	
	Erwachsene	263 867,63–1 077 961,50	
aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor-VIII	Alter unter 6 Jahre	69 615,00	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung plausibel.
	Alter 6 bis unter 12 Jahre	81 663,75–244 991,25	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	136 106,25–408 318,75	
	Erwachsene	190 548,75–571 646,25	
<p>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</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 weitere Anpassung präsentiert.

„Aus dem Anhang Iib des European Public Assessment Reports (EPAR) ergeben sich keine die Fachinformation ergänzenden Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung. Es sind insbesondere die folgenden Punkte der Fachinformation von AFSTYLA zu berücksichtigen:

- *Eine Behandlung mit AFSTYLA sollte unter Aufsicht eines in der Hämophilie-Behandlung erfahrenen Arztes erfolgen. Es bestehen keine besondere Anforderungen an die Qualifikation des weiteren medizinischen Personals.*

- *Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen*
 - *Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörpern) gegen Faktor VIII: Im Allgemeinen sollten alle Patienten, die mit Faktor VIII-Produkten behandelt wurden, sorgfältig klinisch überwacht und mittels geeigneter Labortests auf die Entwicklung von Hemmkörpern untersucht werden. Falls die erwarteten Plasmaspiegel der Faktor VIII-Aktivität nicht erreicht werden oder sich Blutungen mit einer geeigneten Dosis nicht kontrollieren lassen, sollte eine Testung auf Faktor VIII-Hemmkörpern erfolgen. Bei Patienten mit hohen Hemmkörperspiegeln könnte eine Faktor VIII-Therapie unwirksam sein, und es sollten andere Therapieoptionen in Betracht gezogen werden. Die Behandlung dieser Patienten sollte von Ärzten durchgeführt werden, die Erfahrung mit der Behandlung der Hämophilie und mit Faktor VIII-Hemmkörpern haben. Es wird außerdem empfohlen, alle Patienten nach einem Produktwechsel sorgfältig bezüglich des Auftretens von Inhibitoren zu überwachen.*

 - *Faktor VIII-Aktivität: Die Faktor VIII-Aktivität im Plasma von Patienten, die mit AFSTYLA behandelt werden, soll entweder unter Verwendung des chromogenen Substrat-Tests oder des einstufigen Gerinnungs-Tests überwacht werden, um die Dosierung und Häufigkeit der Verabreichung festzulegen. Da die mit dem chromogenen Substrat-Test erhaltenen Ergebnisse sehr genau das klinische Gerinnungspotential von AFSTYLA darstellen, ist dieser Test zu bevorzugen. Der einstufige Gerinnungstest zeigt gegenüber dem chromogenen Substrat-Test einen um 45 % niedrigeren Faktor VIII-Aktivitätsspiegel an. Sofern der einstufige Gerinnungstest verwendet wird, müssen die Werte mit einem Konversionsfaktor von 2 multipliziert werden, um die Faktor VIII-Aktivität des Patienten zu bestimmen.*

- *Es liegen keine besonderen Anforderungen vor bezüglich der Diagnostik, der Infrastruktur und Behandlungsdauer und der Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen.*
- *Es wurden keine Wechselwirkungen von Blutgerinnungsfaktor VIII-Produkten vom Menschen mit anderen Arzneimitteln berichtet.*
- *Es handelt sich um ein Arzneimittel mit eingeschränkter medizinischer Verordnungsfähigkeit.*
- *Die Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem Schweregrad des Faktor VIII-Mangels, nach Ort und Ausmaß der Blutung und nach dem klinischen Zustand des Patienten.“*

5 Literatur

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]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. 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. *Mahlangu J, Kuliczkowski K, Karim FA, Stasyshyn O, Kosinova MV, Lepatan LM et al. Efficacy and safety of rVIII-SingleChain: results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A. *Blood* 2016; 128(5): 630-637.
4. CSL Behring. Pharmacokinetic, efficacy, and safety study of recombinant factor VIII single chain (rVIII-SingleChain) in children with severe hemophilia A: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 05.12.2016 [Zugriff: 24.02.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02093897>.
5. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products [online]. 21.07.2011 [Zugriff: 23.03.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109692.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Efmoroctocog alfa: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-54 [online]. 30.03.2016 [Zugriff: 08.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 376). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-54_Efmoroctocog%20alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
7. *Zhang Y, Limsakun T, Bensen-Kennedy D, Veldman A, Yao Z. Population Pharmacokinetic Modeling and Simulation of Recombinant Single Chain Factor VIII (rVIII-SingleChain) in Hemophilia A Patients. For presentation at ASH December 7, 2014.: 2014.
8. *Zhang Y, Limsakun T, Bensen-Kennedy DM, Veldman A, Yao Z. Population Pharmacokinetic Modeling and Simulation of Recombinant Single-Chain Factor VIII (rVIII-SingleChain) in Patients with Hemophilia A. *Blood* 2014; 124(21): 2814.
9. *C. S. L. Behring GmbH. Fachinformation AFSTYLA 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E./ 1500 I.E./ 2000 I.E./ 2500 I.E./ 3000 I.E. (Stand: Januar 2017). 2017.
10. 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; Efmoroctocog alfa [online]. 16.06.2016 [Zugriff: 23.03.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3824/2016-06-16_AM-RL-XII_Efmoroctocog-alfa_D-195_TrG.pdf.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Turoctocog alfa: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-04 [online]. 10.04.2014 [Zugriff: 23.04.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 218). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-04_Turoctocog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Simoctocog alfa: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-41 [online]. 11.02.2015 [Zugriff: 12.03.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 277). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-41_Simoctocog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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; Turoctocog alfa [online]. 03.07.2014 [Zugriff: 07.02.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2026/2014-07-03_AM-RL-XII_Turoctocog%20alfa_2014-01-15-D-092_BAnz.pdf.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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; Simoctocog alfa [online]. 07.05.2015 [Zugriff: 21.03.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2245/2015-05-07_AM-RL-XII_Simoctocog%20alfa_2014-11-15-D-140_BAnz.pdf.
15. Deutsches Hämophileregister. Protokoll der 15. Sitzung des DHR-Ausschusses vom 17.02.2016 [online]. [Zugriff: 23.03.2017]. URL: http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/dhr-deutsches-haemophileregister/deutsches-haemophileregister-dhr-protokoll-ausschusssitzung-160217.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
16. *Bundesversicherungsamt. Erläuterungen zur Festlegung von Morbiditätsgruppen, Zuordnungsalgorithmus, Regressionsverfahren und Berechnungsverfahren für das Ausgleichsjahr 2014. 2013.
17. Paul-Ehrlich-Institut. Angaben zu Personen mit angeborenen Hämostasestörungen der Jahre 2008 bis 2015 [online]. 02.12.2016 [Zugriff: 24.01.2017]. URL: <http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/dhr-deutsches-haemophileregister/aktuelles/dhr-aktuelles-node.html>.
18. World Federation of Hemophilia. Report on the annual global survey 2014 [online]. 10.2015 [Zugriff: 23.03.2017]. URL: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1627.pdf>.
19. World Federation of Hemophilia. Report on the annual global survey 2015 [online]. 10.2016 [Zugriff: 23.03.2017]. URL: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1669.pdf>.

20. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand auf Grundlage früherer Zählungen: Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit [online]. 2016 [Zugriff: 07.12.2016]. URL:
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/GeschlechtStaatsangehoerigkeit.html>.
21. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit [online]. 2016 [Zugriff: 07.12.2016]. URL:
https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
22. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung: Vorausberechneter Bevölkerungsstand für die Jahre 2016-2021 [online]. 31.12.2013 [Zugriff: 07.12.2016]. URL:
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/AktualisierungBevoelkerungsvorausberechnung.html>.
23. *Bayer Pharma AG. Fachinformation Iblis 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E./ 2000 I.E./ 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Stand: Februar 2016). 2016.
24. *Pfizer Limited. 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 (Stand: Juli 2016). 2016.
25. *Novo Nordisk AS. Fachinformation NovoEight® (Stand: Juni 2015). 2015.
26. *Octapharma AB. Fachinformation Nuwiq 1000 I.E (Stand: November 2015). 2015.
27. Swedish Orphan Biovitrum. Elocta [online]. 03.2016 [Zugriff: 15.03.2017]. URL:
http://www.sobi-deutschland.de/fileadmin/user_upload/Sobi_de/pdf/Elocta_Fachinformation_0916.pdf.
28. *Bio Products Laboratory Limited. Fachinformation Optivate® 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E (Stand: Juni 2012). 2012.
29. *Biogen Idec Ltd. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Elocta® 250 I.E./ 500 I.E./ 750 I.E./ 1000 I.E./ 1500 I.E./ 2000 I.E./ 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. 2015.
30. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg); Gliederungsmerkmale: Jahre "2013", Deutschland, Alter "Unter 1 Jahr bis 75 Jahre und älter", Geschlecht "Männlich" [online]. 05.11.2014 [Zugriff: 08.12.2016]. URL:
<http://www.gbe-bund.de>.

Mit * gekennzeichnete Zitate stellen unbearbeitete Zitate des pU dar.

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 Berater/-innen, 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 der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Pöttsch, Bernd	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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 pharmazeutischem 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)?