

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nonacog beta pegol gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.10.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-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 Nonacog beta pegol

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel)	Rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-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 angemessen.

Ergebnisse

Der pU legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Nonacog beta 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 Nonacog beta pegol mit der

zweckmäßigen Vergleichstherapie, weder zur Prophylaxe noch zur anlassbezogenen Behandlung.

Weitere Untersuchungen

In seinem Studienpool berücksichtigte der pU für Nonacog beta pegol die randomisierte kontrollierte Studie NN7999-3747 sowie die zugehörige Extensionsstudie NN7999-3775.

In der Studie NN7999-3747 wurden vorbehandelte Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Hämophilie B im Alter von 13 bis 70 Jahren entweder einer prophylaktischen oder einer Bedarfsbehandlung, jeweils mit Nonacog beta pegol, zugeordnet. Die Entscheidung über die Zuordnung zur jeweiligen Therapiestrategie (prophylaktisch oder anlassbezogen) erfolgte gemeinsam durch Patient und Prüfarzt. Patienten, für die eine Entscheidung zugunsten einer prophylaktischen Studienbehandlung getroffen wurde, wurden entweder auf einen Niedrigdosisarm oder einen Hochdosisarm randomisiert. Somit umfasste die Studie NN7999-3747 insgesamt 3 Behandlungsarme. Im Anschluss an die Studie NN7999-3747 bestand für alle Patienten die Möglichkeit, in die Extensionsstudie NN7999-3775 zu wechseln und die jeweilige Behandlung mit Nonacog beta pegol über einen weiteren Zeitraum von mindestens 12 Monaten fortzuführen.

Da in der Studie NN7999-3747 alle Patienten mit Nonacog beta pegol behandelt wurden und ein Kontrollarm zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs fehlt, versucht der pU, über verschiedene Analysen einzelner Arme seiner Studien NN7999-3747 und NN7999-3775 einen Zusatznutzen abzuleiten:

- Vorher-nachher-Vergleich: Der pU vergleicht den Behandlungseffekt einer prophylaktischen Studienbehandlung mit Nonacog beta pegol gegenüber einer vor Studienbeginn erhaltenen prophylaktischen Behandlung mit anderen rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten.
- „In der Versorgungsrealität noch nicht erreichte Verbesserung“: Der pU beschreibt, die „absolute Höhe des Effektes“ (einzelner Studienarme zu Nonacog beta pegol) als Maßstab für den Zusatznutzen zu betrachten. Dies bietet sich laut pU insbesondere für Endpunkte an, in denen Nonacog beta pegol eine „bisher in der Versorgungsrealität noch nicht erreichte Verbesserung“ im Sinne eines „dramatischen“ Effekts erreiche.

Aus den vom pU vorgelegten Analysen lässt sich jedoch kein Zusatznutzen von Nonacog beta pegol ableiten, da diese inhaltlich inadäquat sind und zudem auf einem unvollständigen Studienpool basieren.

Für den Vorher-nachher-Vergleich zieht der pU Ergebnisse zu Patienten heran, welche in seinen Studien NN7999-3747 und NN7999-3775 eine zulassungskonforme Langzeitprophylaxe erhalten haben und außerdem bereits vor Studienbeginn im Rahmen ihrer individuellen Versorgung prophylaktisch behandelt wurden. Die unter Studienbedingungen durchgeführte Therapie lässt sich jedoch offensichtlich nicht mit einer prophylaktischen Behandlung

außerhalb der Studiensituation vergleichen. Dies gilt unabhängig von der Frage, ob die Vorbehandlung adäquat durchgeführt wurde. In exemplarisch ausgewählten Studien mit verschiedenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten (Nonacog alfa, Albutrepenonacog alfa und Nonacog beta pegol) zeigt sich eine ähnliche Größenordnung der jährlichen Blutungsrate unter Studienbedingungen. Damit ist nicht nur der Vorher-nachher-Vergleich des pU nicht aussagekräftig, sondern auch der Ansatz des pU, dass sich für einzelne Endpunkte „in der Versorgungsrealität noch nicht erreichte Verbesserungen“ zeigen lassen, widerlegt.

Darüber hinaus hat der pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Informationsbeschaffung durchgeführt. Die Informationsbeschaffung des pU zu den weiteren Untersuchungen ist daher inhaltlich unvollständig und für einen Vergleich zwischen Nonacog beta pegol und der Vergleichstherapie nicht geeignet.

Zusammenfassung

Insgesamt legt der pU keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nonacog beta pegol 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 Nonacog beta pegol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol.

Tabelle 3: Nonacog beta pegol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel)	Rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-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.