

IQWiG-Berichte – Nr. 590

Nonacog beta pegol (Hämophilie B) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A17-57
Version: 1.0
Stand: 26.01.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Nonacog beta pegol (Hämophilie B) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

27.10.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-57

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:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:

- Gregor Moritz
- Lars Beckmann
- Judith Gibbert
- Thomas Kaiser
- Florina Kerekes
- Ulrike Lampert
- Katrin Nink
- Corinna ten Thoren

Schlagwörter: Nonacog beta pegol, Hämophilie B, Nutzenbewertung

Keywords: Nonacog beta pegol, Hemophilia B, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	10
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	11
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	12
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	12
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	12
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	12
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	14
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	14
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	14
2.7.2.3.2 Studienpool	16
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	16
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	16
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	16
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	17
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	17

2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	17
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	17
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	17
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	18
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	18
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	18
3	Kosten der Therapie	19
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	19
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	19
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	19
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	19
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	20
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	20
3.2.1	Behandlungsdauer	21
3.2.2	Verbrauch	21
3.2.3	Kosten.....	22
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	23
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	23
3.2.6	Versorgungsanteile	23
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	23
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	25
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	25
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	25
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	25
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27
5	Literatur	30
Anhang A – Angaben zur Vorbehandlung in den Studien NN7999-3747 und NN7999-3775.....		33

Anhang B – Ergebnisse zur jährlichen Blutungsrate 34
**Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige
sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)..... 35**

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nonacog beta pegol	4
Tabelle 3: Nonacog beta pegol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	6
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nonacog beta pegol	7
Tabelle 5: Nonacog beta pegol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10
Tabelle 6: Nonacog beta pegol – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	25
Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	25
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	26
Tabelle 9: Übersicht zur Applikationshäufigkeit von Faktor IX während der als Prophylaxe klassifizierten Vorbehandlung in den vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	33

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnisse zur jährlichen Blutungsrate aus den Studien NN7999-3747, Valentino 2014 und 2004	34

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
DHR	Deutsches Hämophileregister
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IE	Internationale Einheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung

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 Nonacog beta pegol gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.10.2017 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.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

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

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 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	

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 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.

2.2 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 4 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 4: 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.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Nonacog beta pegol (Stand zum 06.10.2017)
- bibliografische Recherche zu Nonacog beta pegol (letzte Suche am 24.08.2017)
- Suche in Studienregistern zu Nonacog beta pegol (letzte Suche am 06.10.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Nonacog beta pegol (letzte Suche am 13.11.2017)

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. Auch durch die Vollständigkeitsprüfung wurde keine direkt vergleichende Studie identifiziert.

Weitere Untersuchungen

In seinem Studienpool berücksichtigte der pU für Nonacog beta pegol 2 nicht aktiv kontrollierte Studien: NN7999-3747 [3,4] und NN7999-3775 [5,6]. 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 (1-mal wöchentlich 10 internationale Einheiten [IE] pro kg Körpergewicht) oder einen Hochdosisarm (1-mal wöchentlich 40 IE pro kg Körpergewicht) randomisiert. Die Studie NN7999-3747 umfasste somit insgesamt 3 Behandlungsarme. Die Behandlungsperiode mit Nonacog beta pegol betrug in der Studie NN7999-3747 52 Wochen, sofern die Patienten einer prophylaktischen Anwendung zugeteilt wurden. Im Falle einer Zuteilung zu einer anlassbezogenen Behandlung betrug die Behandlungsperiode mit Nonacog beta pegol 28 Wochen. Im Anschluss an die Studie NN7999-3747 bestand für alle Patienten die Möglichkeit, in die Extensionsstudie NN7999-3775 zu wechseln (wie auch für Patienten einer weiteren Studie NN7999-3773) und die jeweilige Behandlung mit Nonacog beta pegol über einen weiteren Zeitraum von mindestens 12 Monaten fortzuführen. In der Extensionsstudie bestand für die Patienten die Möglichkeit, zwischen den Behandlungsarmen zu wechseln.

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. Hierfür legt er Auswertungen zu mehreren Endpunkten für Patienten vor, die sowohl vor Studienbeginn als auch während der Studie eine prophylaktische Behandlung erhalten haben. Um die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext darzustellen, zeigt er ergänzend aus dieser Teilpopulation Auswertungen für Patienten aus Europa (EU-Population).
- „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. Hierfür legt der pU neben den oben genannten Analysen, Auswertungen zu Patienten des zulassungskonformen prophylaktischen Behandlungsarms mit Nonacog beta pegol aus den beiden genannten Zulassungsstudien vor.

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 (1-mal wöchentlich 40 IE pro kg Körpergewicht [7]) erhalten haben und außerdem bereits vor Studienbeginn im Rahmen ihrer individuellen Versorgung prophylaktisch behandelt wurden. Aus den Studienunterlagen zu NN7999-3747 und NN7999-3775 lässt sich jedoch nicht entnehmen, dass die vom pU betrachteten Patienten vor Studienbeginn eine adäquate prophylaktische Behandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten erhalten haben (siehe Tabelle 9 in Anhang A). Im Rahmen einer zulassungskonformen Langzeitprophylaxe hätte die Applikation der Faktorpräparate in Abständen von jeweils 3 bis 4 Tagen erfolgen müssen [8,9]. Für die Mehrzahl der Patienten fehlt die genaue Angabe, sodass sich aus diesen Angaben nur für einen kleinen Teil der Patienten eine adäquate Applikationshäufigkeit ableiten lässt.

Die unter Studienbedingungen durchgeführte Therapie lässt sich jedoch nicht mit einer prophylaktischen Behandlung außerhalb der Studiensituation vergleichen. Dies gilt unabhängig von der Frage, ob die Vorbehandlung adäquat durchgeführt wurde. Verdeutlicht wird dies exemplarisch anhand von Ergebnissen aus der Studie Valentino 2014 [10], die im Rahmen einer systematischen Recherche zur Thematik der Therapie von Hämophiliepatienten [11] identifiziert wurde. In Valentino 2014 erhielt ein Patientenkollektiv, welches vergleichbar zu dem in den Studien NN7999-3747 und NN7999-3775 war, eine zulassungskonforme Prophylaxe mit dem rekombinanten Wirkstoff Nonacog alfa. Die beobachtete jährliche Blutungsrate wies dabei eine ähnliche Größenordnung auf wie die unter einer zulassungskonformen Prophylaxe mit Nonacog beta pegol (siehe Abbildung 1 in Anhang B). Auch in Studien mit anderen rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit wie beispielsweise der Studie 2004 [12] zu Albutrepenonacog alfa wurden unter Studienbedingungen ähnliche jährliche Blutungsraten berichtet (siehe Abbildung 1 in Anhang B). 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 Unter-

suchungen ist daher inhaltlich unvollständig und für einen Vergleich zwischen Nonacog beta pegol und der Vergleichstherapie nicht geeignet.

Ergänzende Anmerkungen

Der pU hat in seinem Dossier die anlassbezogene Therapiesituation mit Nonacog beta pegol nicht untersucht. Diese ist aber ebenfalls Teil des Anwendungsgebiets.

Zudem ist das vom pU vorgelegte Dossier an verschiedenen Stellen inkonsistent. Dies betrifft insbesondere Ausführungen des pU zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.7.1) sowie eine von der Fragestellung abweichende Formulierung der Ein- und Ausschlusskriterien für die Identifikation von Studien (siehe Abschnitt 2.7.2.1). Darüber hinaus sind die Angaben des pU zum Studienpool inkonsistent (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nonacog beta 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 Nonacog beta pegol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: 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		

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für Nonacog beta pegol einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet, der vom Ausmaß her „mindestens beträchtlich“ sei.

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 A, Abschnitt 3.1)

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

Der pU benennt rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate als zweckmäßige Vergleichstherapie für seine Bewertung. Dies entspricht der Festlegung des G-BA.

In Modul 3 A, Abschnitt 3.1.2 argumentiert der pU darüber hinaus, dass er die Vergleichbarkeit vor allem mit rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit (niedrigfrequenten Präparaten) sehe, die sich aufgrund ähnlicher Charakteristika sowie ähnlicher Zielgruppen als „besonders geeignete Vergleichstherapie“ für Nonacog beta pegol erweisen würden. Hierzu zählt er die Präparate Alprolix mit dem Wirkstoff Eftrenonacog alfa und Idelvion mit dem Wirkstoff Albutrepenonacog alfa. Der pU verfolgt diese Überlegung jedoch in seinem Dossier nicht weiter. So benennt er diese Wirkstoffe weder in seinen Ein- und Ausschlusskriterien als Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.7.2.1) noch legt er Daten zum Vergleich gegenüber diesen Wirkstoffen vor (siehe Abschnitt 2.3). Für die Bewertung ergeben sich daher keine Konsequenzen und sie erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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 Zusatznutzen von Nonacog beta pegol zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie B zu bewerten. Die Bewertung soll gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate) für patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit auf Basis der Zulassungsstudien von Nonacog beta pegol erfolgen.

Der Fragestellung des pU wird weitgehend gefolgt. Der pU führt im Rahmen seiner Fragestellung jedoch aus, dass die in seinem Dossier präsentierten Zulassungsstudien zu Nonacog beta pegol nicht als vergleichende Studien durchgeführt worden seien. Dies entspräche den Anforderungen der European Medicines Agency (EMA), welche für eine Zulassung von Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten keine vergleichenden Studien verlange. Aus diesem Grund sei weder ein direkter Vergleich noch ein indirekter Vergleich über einen

gemeinsamen Brückenkomparator möglich. Um dennoch einen Zusatznutzen von Nonacog beta pegol ableiten zu können, habe er daher in seinem Dossier folgende Ansätze verfolgt:

- Eine Betrachtung der „absoluten Höhe des Effekts“ als Maßstab für den Zusatznutzen. Laut pU kämen dabei insbesondere solche Endpunkte infrage, bei denen sich unter Nonacog beta pegol „dramatische Effekte im Sinne einer bisher in der Versorgungsrealität noch nicht erreichten Verbesserung“ zeigten.
- Eine Betrachtung des „Behandlungseffekts“ von Nonacog beta pegol bei Patienten, die vor ihrem Einschluss in die Zulassungsstudien bereits eine prophylaktische Behandlung mit einem rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparat erhalten haben (Vorher-nachher-Vergleich).

Aus den vom pU vorgelegten Daten lässt sich jedoch kein Zusatznutzen von Nonacog beta pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten (siehe Abschnitt 2.3).

Einschlusskriterien

In Modul 4 A (Abschnitt 4.2.2) benennt der pU seine Kriterien für die Auswahl randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) (Tabelle 4-4) und für die Suche nach Studien für weitere Untersuchungen (Tabelle 4-5). Den Einschlusskriterien wird nur eingeschränkt gefolgt.

Population

Der pU benennt Kinder ab 12 Jahren und Erwachsene mit mittelschwerer oder schwerer Hämophilie B als relevante Patientenpopulation. Die Zulassung von Nonacog beta pegol umfasst die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B unabhängig vom zugrunde liegenden Krankheitsschweregrad [7]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde daher keine Beschränkung im Hinblick auf den Krankheitsschweregrad vorgenommen.

Intervention

Der pU definiert abweichend von seiner Fragestellung eine prophylaktische Behandlung mit Nonacog beta pegol als relevante Intervention. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt.

Durch die vom pU vorgenommene Beschränkung auf eine prophylaktische Behandlung mit Nonacog beta pegol wird die in seiner Fragestellung getroffene Festlegung, den Zusatznutzen für das gesamte Anwendungsgebiet abzuleiten, inhaltlich unvollständig umgesetzt. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind sowohl Daten zur Prophylaxe als auch zur anlassbezogenen Behandlung mit Nonacog beta pegol relevant.

Vergleichstherapie

Der pU legt in seinen Einschlusskriterien keine Vergleichstherapie fest. Hieraus wird zunächst nicht deutlich, ob der pU überhaupt nach Studien mit der Vergleichstherapie gesucht hat. Im Hinblick auf die zuvor in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.1, vom pU vorgebrachten

Ausführungen zum 1-armigen Design seiner Zulassungsstudien zu Nonacog beta pegol lässt sich entnehmen, dass der pU ausschließlich Studien mit Nonacog beta pegol gesucht und selektiert hat, nicht aber Studien zur Vergleichstherapie.

Damit setzt der pU die in seiner Fragestellung getroffene Festlegung, den Zusatznutzen von Nonacog beta pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie rekombinanter oder aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate abzuleiten, inhaltlich unvollständig um. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind als Vergleichstherapie sowohl rekombinante als auch aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-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 Nonacog beta pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorgelegt hat.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird 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 kein 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 RCTs durch.

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

Suche in Studienregistern

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

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien im ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden.

Der pU verwendet im ICTRP Search Portal die Advanced Search, die häufig keine ausreichende Sensitivität aufweist [13,14].

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist aufgrund des beschriebenen Mangels bei der Suche in Studienregistern 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 Nonacog beta pegol identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Der pU hat für Nonacog beta pegol eine gemeinsame Recherche für den direkten Vergleich auf Basis von RCTs und weitere Untersuchungen durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten. Der pU selektiert das Rechercheergebnis auf prospektive Studien für Nonacog beta pegol 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 1-armige Studien zu Nonacog beta pegol (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.

Bereits eine orientierende Recherche zeigt, dass zu verschiedenen Wirkstoffen Studien bei Patienten mit Hämophilie B vorliegen (siehe Abschnitt 2.3). Der Studienpool des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher unvollständig.

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 Nonacog beta pegol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Weitere Untersuchungen

Der Studienpool des pU für weitere Untersuchungen umfasst gemäß Angaben in Modul 4 A, Tabelle 4-31 die Studie NN7999-3747 und die zugehörige Extensionsstudie NN7999-3775. Darüber hinaus führt der pU aus, dass er auch die 1-armige Studie NN7999-3773 zu Nonacog beta pegol als relevant für seine Bewertung betrachte, obwohl diese die von ihm selbst festgelegten Einschlusskriterien hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte und Studiendauer nicht erfülle. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Abweichend von der Einschätzung des pU wurden in der Studie NN7999-3773 patientenrelevante Endpunkte wie unerwünschte Ereignisse erhoben. Allerdings erfüllt die Studie nicht die Mindeststudiendauer von 6 Monaten (prophylaktische Behandlung) bzw. 50 Expositionstagen (anlassbezogene Behandlung). Unabhängig von der Frage der Studiendauer ermöglicht die Studie jedoch keinen Vergleich von Nonacog beta pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diese Studie ändert daher nichts an der Situation, dass keine relevanten Daten zur Ableitung des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol vorliegen (siehe Abschnitt 2.3).

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pU keine Informationsbeschaffung durchgeführt (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1). Der Verzicht auf eine Informationsbeschaffung für die zweckmäßige Vergleichstherapie ist jedoch inadäquat und führt zur inhaltlichen Unvollständigkeit der vom pU vorgelegten Daten.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Dossier des pU wurden keine direkt vergleichenden RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol 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 auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol 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 Nonacog beta pegol herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Aus den unter weiteren Untersuchungen vorgelegten Studien lässt sich kein Zusatznutzen von Nonacog beta pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Eine ausführliche Kommentierung erfolgt in Abschnitt 2.3.

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 einzelnen Arme der Studien zu Nonacog beta pegol. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie insgesamt nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise werden daher nicht kommentiert.

2.7.2.8.2 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 Nonacog beta pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da sie keinen adäquaten Vergleich zwischen Nonacog beta pegol und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen (siehe Abschnitt 2.3).

Insgesamt beansprucht der pU für Nonacog beta pegol einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der vom Ausmaß her „zumindest beträchtlich“ sei. 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 auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Nonacog beta pegol eingesetzt.

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

Der pU begründet den Einschluss weiterer Untersuchungen damit, dass für eine Zulassung rekombinanter oder aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate aufgrund der geringen Fallzahlen an Patienten mit Hämophilie B keine vergleichenden Studien gefordert würden. Daher habe er seine Zulassungsstudien für Nonacog beta pegol unkontrolliert konzipiert und durchgeführt.

In Modul 4 A, Abschnitt 4.2.1 argumentiert der pU, dass sich die von ihm durchgeführten nicht vergleichenden Zulassungsstudien dennoch zur Ableitung eines Zusatznutzens von Nonacog beta pegol eignen (siehe Abschnitt 2.7.2.1).

Die Begründung des pU ist nicht sachgerecht. Allein in der RCT NN7999-3775 hätte der pU statt zweier verschiedener prophylaktischer Behandlungen mit Nonacog beta pegol die prophylaktische Behandlung mit Nonacog beta pegol vs. einer prophylaktischen Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie untersuchen können.

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 in seiner Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten, beschreibt aber nicht, 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 B stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Nonacog beta pegol als Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) im Alter von 12 Jahren und älter [7].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU stellt dar, dass die meisten der bisher auf dem Markt befindlichen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate nur eine unzureichende prophylaktische Abdeckung der Patienten mit Hämophilie B bieten, wodurch das Risiko für Spontanblutungen und Folgekomplikationen erhöht werde. Nonacog beta pegol ermögliche aufgrund seiner verlängerten Halbwertszeit und der Pharmakokinetik hohe durchschnittliche Talspiegel. Laut pU könnte insbesondere die Erhöhung der Talspiegel zur Prävention von langfristigen Folgeschäden bzw. die Erhaltung und / oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen entscheidend beitragen.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU entnimmt Angaben zur Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation dem Deutschen Hämophilieregister (DHR). Hierbei setzt er als Untergrenze die im DHR für das Jahr 2014 (Datenstand des Jahres 2017) gemeldeten substitutionspflichtigen Patienten mit Hämophilie B an [15]. Es ergeben sich 511 Erwachsene und 198 Kinder und Jugendliche aller Altersgruppen.

Den Anteil der Kinder und Jugendlichen ab 12 Jahren berechnet der pU seiner Aussage nach, indem er die Altersverteilung nach Destatis und die prävalenzgebundene Altersstruktur gemäß des DHR zugrunde legt. Der pU gibt an, dass 71 Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren eine Hämophilie B aufweisen. Somit ergeben sich insgesamt 582 Patienten als untere Grenze der Zielpopulation.

Die Anzahl der Zentren, die Patientenzahlen an das DHR melden, weicht zwischen den Jahren ab. Der pU berechnet aus diesem Grund eine Obergrenze, indem er die in den Jahren 2008 bis 2011 durchschnittliche Anzahl an Meldungen (89 %) [16] auch für das von ihm betrachtete Jahr 2014 annimmt und entsprechend Patienten hinzuaddiert. Er berechnet so 658 Patienten ab 12 Jahren (578 Erwachsene und 80 Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren).

Unter Annahme eines GKV-Versichertenanteils von 86,6 % berechnet der pU 504 bis 570 Patienten in der Zielpopulation (siehe Tabelle 7 in Abschnitt 4.3).

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Untergrenze der vom pU angegebenen GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung, bei der Obergrenze liegt eine Überschätzung vor.

Grundsätzlich ist es nachvollziehbar, dass der pU zur Ermittlung der Untergrenze der Zielpopulation den Datenstand des Jahres 2014 des DHR zugrunde legt, da in diesem Jahr eine im Vergleich zu den Vor- und nachfolgenden Jahren hohe Zahl der gemeldeten Patienten mit Hämophilie B vorliegt. Insgesamt spricht der verhältnismäßig hohe Datenstand des DHR im Jahr 2014 damit für einen relativ hohen Füllstand des Registers in dem betreffenden Jahr. Der vom pU angesetzte durchschnittliche Anteil der gemeldeten Patienten über die Jahre 2008 bis 2011 (89 %) spiegelt diesen vergleichsweise hohen Füllstand des Registers aus dem Jahr 2014 nicht wider. Hieraus ergibt sich auch, dass das Vorgehen des pU bei der Ermittlung der Obergrenze eine Überschätzung der Größe der Zielpopulation nach sich zieht.

Weiterhin ist es nachvollziehbar, bei der Ermittlung des Anteils der Kinder und Jugendlichen an allen Patienten mit Hämophilie B die morbiditätsbezogene Altersverteilung auf Basis des DHR zu berücksichtigen. Allerdings wird das konkrete rechnerische Vorgehen zur Ermittlung des Anteils der Kinder und Jugendlichen über 12 Jahren vom pU nicht beschrieben und ist dadurch nicht nachvollziehbar.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Inzidenz der Hämophilie B in den nächsten Jahren unverändert bleibt. Hinsichtlich der Prävalenzrate geht der pU bis zum Jahr 2021 von einem leichten Anstieg aus, den er allerdings nicht auf einen tatsächlichen Anstieg der Patientenzahlen, sondern auf eine Zunahme der Meldungen an das DHR zurückführt.

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)

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

Der G-BA hat rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B festgelegt.

Der pU stellt in Übereinstimmung hierzu die Kosten für folgende rekombinante Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate dar: Eftrenonacog alfa, Albutrepenonacog alfa, Nonacog alfa und Nonacog gamma.

Bei den plasmatischen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten stellt der pU die Kosten für die Präparate Berinin, Haemonine, Immunine, Mononine und Octanine dar. Die Kosten für das plasmatische Präparat AlphaNine stellt der pU nicht dar, da zum Zeitpunkt der Abfrage keine Kosteninformationen in der Lauer-Taxe verfügbar sind.

Auch stellt der pU keine Kosten für Präparate mit Kombinationen verschiedener Gerinnungsfaktoren dar.

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

Da eine Behandlung mit Nonacog beta pegol laut Fachinformation [7] ab einem Alter von 12 Jahren angezeigt ist, berechnet der pU die Kosten für die zweckmäßigen Vergleichstherapien ebenfalls für Patienten ab 12 Jahren. Hierbei unterscheidet er 2 Altersgruppen (12 bis unter 18 Jahre und Erwachsene) und setzt Daten des Mikrozensus aus dem Jahr 2013 [17] für die Ermittlung der Durchschnittsgewichte dieser Altersgruppen an.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Nonacog beta pegol sowie den zweckmäßigen Vergleichstherapien Eftrenonacog alfa, Albutrepenonacog alfa, Nonacog alfa, Nonacog gamma und den humanplasmatischen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten (Berinin, Haemonine, Immunine, Mononine und Octanine) zur Prophylaxe von Blutungen sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [7-9,18-24].

Der pU weist darauf hin, dass in einigen Fällen, insbesondere bei jungen Patienten, höhere Dosierungen oder kürzere Dosierungsintervalle notwendig sein können.

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch an Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten für die Patientengruppe mit leichter und mittelschwerer Hämophilie B richtet sich nach dem jeweiligen Bedarf und ist patientenindividuell verschieden. Aus diesem Grund ermittelt der pU den theoretischen Verbrauch bei Patienten mit schwerer Hämophilie B für die prophylaktische Therapie gemäß der Fachinformationen von Nonacog beta pegol sowie den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie [7-9,18-24]. Die Dosierung richtet sich nach dem Körpergewicht. Angaben hierzu gewinnt der pU aus dem Mikrozensus 2013 des Statistischen Bundesamtes

[17]. Er gibt ein mittleres Körpergewicht für die männliche Bevölkerung pro Altersgruppe an (12 bis unter 18 Jahre: 61,7 kg, 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 Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate nach Rekonstitution nur maximal 24 Stunden aufbewahrt werden können.

Bei dem rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparat Albutrepenonacog alfa bezieht der pU die in der Fachinformation [21] für Erwachsene angegebene maximale Dosierung von 75 IE alle 10 bis 14 Tage in die Kostenberechnung sowohl bei Erwachsenen, als auch bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit ein. Bei Kindern und Jugendlichen finden sich zu diesem Dosierungsschema allerdings keine Angaben in der Fachinformation.

Bei dem rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparat Nonacog alfa legt der pU die in der Fachinformation angegebene Dosierungsspanne der Kostenberechnung zugrunde [9]. Die angesetzte Packungskombination deckt in der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren allerdings nicht den maximalen Verbrauch ab.

In den Fachinformationen der plasmatischen Präparate Berinin, Haemonine und Immunine finden sich keine Dosierungsangaben für Kinder und Jugendliche [8,18,22]. Der pU überträgt bei diesen Präparaten die Dosierungsempfehlungen für Erwachsene auf die Altersgruppe 12 bis 18 Jahre.

3.2.3 Kosten

Nonacog beta pegol ist mit Stand vom 15.10.2017 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar; die Kosten der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pU mit Stand vom 15.08.2017 in der Lauer-Taxe abgefragt. Die Angaben zu den Kosten von Nonacog beta pegol sowie den zweckmäßigen Vergleichstherapien Eftrenonacog alfa, Albutrepenonacog alfa, Nonacog alfa, Nonacog gamma und den humanplasmatischen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten (Berinin, Haemonine, Immunine, Mononine und Octanine) gibt der pU korrekt wieder.

Da Blutgerinnungsfaktor-IX-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 Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate nicht dem Geltungsbereich der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV). Deshalb hat der pU, entsprechend dem Vorgehen des G-BA im Beschluss zu Eftrenonacog alfa [25], die Kosten pro Packung auf Basis des Direktvertriebs (Herstellerabgabepreis zuzüglich der Mehrwertsteuer von 19 %) ermittelt und dann die wirtschaftlichste Packungskombination pro Anwendung für die Berechnung der Kosten verwendet. Die vom pU angegebenen Kosten zu Nonacog beta 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 Nonacog beta pegol [7] und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie [7-9,18-24] sind Bestimmungen des Faktor-IX-Spiegels und der Hemmkörper erforderlich. Der pU berücksichtigt für Nonacog beta pegol 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 Nonacog beta pegol mit 425 425 € (Alter ab 12 bis unter 18 Jahre) sowie mit 595 595 € (Erwachsene) pro Patient. Diese Angaben sind plausibel (siehe Tabelle 8 Abschnitt 4.4).

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

Die Angaben des pU zu Albutrepenonacog alfa in der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren stellen hinsichtlich der Obergrenze der Jahrestherapiekosten eine Überschätzung dar, da sich das vom pU angesetzte maximale Dosierungsschema nicht aus der Fachinformation [21] ergibt.

Die Angaben des pU zu Nonacog alfa in der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren stellen hinsichtlich der Obergrenze der Jahrestherapiekosten eine Unterschätzung dar, da die vom pU der Kostenberechnung zugrunde gelegte Packungskombination nicht den maximalen Verbrauch abdeckt.

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

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass langfristig ein großer Anteil der Patienten von hochfrequenten auf niedrigfrequente Präparate wie z. B. Nonacog beta pegol umgestellt wird, macht aber keine präzisen Angaben zu den zu erwartenden Versorgungsanteilen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Untergrenze der vom pU angegebenen Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung, bei der Obergrenze liegt eine Überschätzung vor. Der der Berechnung der Zielpopulation zugrunde gelegte verhältnismäßig hohe Datenstand des Jahres 2014 des DHR spricht für einen relativ hohen Füllstand des Registers in dem betreffenden Jahr. Somit ist bei dem Vorgehen des pU, die durchschnittliche Anzahl an Meldungen (89 %) auf das von ihm betrachtete Jahr 2014 zu übertragen und die Zielpopulation entsprechend hochzurechnen, von

einer Überschätzung der Obergrenze der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation auszugehen.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Nonacog beta pegol sind plausibel.

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Albutrepenonacog alfa in der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren stellen hinsichtlich der Obergrenze der Jahrestherapiekosten eine Überschätzung dar, da sich das vom pU angesetzte maximale Dosierungsschema nicht aus der Fachinformation [21] ergibt.

Die Angaben des pU zu Nonacog alfa in der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren stellen hinsichtlich der Obergrenze der Jahrestherapiekosten eine Unterschätzung dar, da die vom pU der Kostenberechnung zugrunde gelegte Packungskombination nicht den maximalen Verbrauch abdeckt.

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

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel).

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: 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.

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 Patienten in der GKV-Zielpopulation ^a	Kommentar
Nonacog beta pegol	Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel)	504–570	Die Untergrenze der vom pU angegebenen Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung, bei der Obergrenze liegt eine Überschätzung vor.
	Davon:		
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	61–69 ^b	
	Erwachsene	443–501 ^b	
a: Angaben des pU. b: Angaben im Dossier multipliziert mit dem vom pU angesetzten Anteil der GKV-Versicherten GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Nonacog beta pegol	Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) Davon:		Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.
	Alter 12 bis unter 18 Jahre (Prophylaxe)	425 425	
	Erwachsene	595 595	
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Rekombinante Blutgerinnungsfaktor IX-Präparate:			
Eftrenonacog alfa	Alter 12 bis unter 18 Jahre	294 626–403 150	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.
	Erwachsene	385 280–548 284	
Albutrepenonacog alfa	Alter 12 bis unter 18 Jahre	278 460–418 285	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren stellen hinsichtlich der Obergrenze eine Überschätzung dar, da sich das vom pU angesetzte maximale Dosierungsschema nicht aus der Fachinformation ergibt.
	Erwachsene	371 280–572 390	
Nonacog alfa	Alter 12 bis unter 18 Jahre	186 939–730 981	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren stellen hinsichtlich der Obergrenze eine Unterschätzung dar, da die vom pU der Kostenberechnung zugrunde gelegte Packungskombination nicht den maximalen Verbrauch abdeckt.
	Erwachsene	136 310–986 825	
Nonacog gamma	Alter 12 bis unter 18 Jahre	259 896–522 648	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung plausibel.
	Erwachsene	363 854–731 707	

(Fortsetzung)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar	
aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor IX-Präparate:				
Berinin	Alter 12 bis unter 18 Jahre	169 582–378 920	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind plausibel.	
	Erwachsene	169 582–454 704		
Haemonine	Alter 12 bis unter 18 Jahre	129 948–290 360		
	Erwachsene	173 264–406 504		
Immunine	Alter 12 bis unter 18 Jahre	146 192–326 655		
	Erwachsene	146 192–391 986		
Mononine	Alter 12 bis unter 18 Jahre	141 318–315 767		
	Erwachsene	188 425–442 073		
Octanine	Alter 12 bis unter 18 Jahre	136 445–304 878		
	Erwachsene	181 927–426 829		
a: Angaben des pU basierend auf den für die Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie B vorgesehenen Therapieschemata der jeweiligen Fachinformationen. Die Kosten der Bedarfstherapie sind patientenindividuell unterschiedlich und wurden vom pU in seinem Dossier nicht differenziert dargestellt. 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 präsentiert.

„Aus der Fachinformation von Nonacog beta pegol (Refixia®) ergeben sich folgende Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung.

Die Behandlung sollte unter Aufsicht eines in der Behandlung der Hämophilie erfahrenen Arztes erfolgen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nonacog beta pegol (Refixia®) bei zuvor unbehandelten Patienten ist bisher noch nicht erwiesen.

Eine routinemäßige Untersuchung der Faktor IX-Aktivität zur Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich. Im klinischen Studienprogramm wurde keine Dosisanpassung vorgenommen. In allen Altersgruppen konnten mittlere Faktor IX-Talspiegel im Steady State von über 15% beobachtet werden.

Aufgrund der Interferenz des Polyethylenglycols (PEG) mit verschiedenen aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT)-Reagenzien im Einstufen-Gerinnungstest wird empfohlen, bei einer erforderlichen Überwachung einen chromogenen Test (z. B. Rox Factor IX oder Biophen) einzusetzen. Falls ein chromogener Test nicht verfügbar ist, wird empfohlen, einen Einstufen-Gerinnungstest mit einem aPTT-Reagenz, das für die Verwendung mit Refixia geeignet ist, durchzuführen. Falls ein chromogener Test oder ein geeigneter Einstufen-Gerinnungstest vor Ort nicht verfügbar ist, wird die Verwendung eines Referenzlabors empfohlen.

Im Rahmen der Prophylaxe wird eine Dosierung von 40 I.E./kg Körpergewicht (KG) einmal wöchentlich empfohlen. Die Dosisempfehlungen für Jugendliche (12–18 Jahre) sind dieselben wie für Erwachsene: Die Langzeitsicherheit von Nonacog beta pegol (Refixia®) bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Basierend auf erzielten Faktor IX-Spiegeln und individuellen Blutungsneigungen, können Anpassungen der Dosis und des Verabreichungsintervalls in Betracht gezogen werden. Die mit dem Dosierungsschema wöchentlich 40 I.E./kg erzielten Talspiegel sind in Abschnitt 5.2 der Fachinformation zusammengefasst. Dosis und Dauer der Bedarfsbehandlung hängen von Ort und Schweregrad der Blutung ab. Die zu verabreichende Dosis und Dosierungsintervalle für chirurgische Eingriffe hängen vom Verfahren der lokalen Praxis ab. Allgemeine Empfehlungen richten sich nach der Art des chirurgischen Eingriffs. Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen auf Nonacog beta pegol (Refixia®) sind möglich. Das Produkt enthält Spuren von Hamsterprotein. Patienten sollten angewiesen werden, bei Auftreten von Symptomen einer Überempfindlichkeit die Anwendung des Arzneimittels sofort zu unterbrechen und ihren Arzt aufzusuchen. Patienten sollten über die ersten Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Nesselsucht, generalisierter Urtikaria, Engegefühl im Brustbereich, pfeifenden Atmens, Hypotonie sowie Anaphylaxie, aufgeklärt werden. Im Falle eines Schocks sollte eine Schocktherapie entsprechend des medizinischen Standards durchgeführt werden.

Nach wiederholter Behandlung mit humanen Gerinnungsfaktor IX- (ribosomale Desoxyribonukleinsäure (rDNA))-Produkten, sollten Patienten auf die Bildung neutralisierender Antikörper (Hemmkörper) hin überwacht werden, die unter Verwendung geeigneter biologischer Testverfahren in Bethesda-Einheiten (BE) quantifiziert werden sollten. In der Literatur finden sich Berichte, die einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Faktor IX-Hemmkörpers und allergischen Reaktionen zeigen. Daher sollten Patienten, die eine allergische Reaktion entwickeln, auf das Vorhandensein eines Hemmkörpers getestet werden. Es sollte beachtet werden, dass Patienten mit Faktor IX-Hemmkörpern ein erhöhtes Anaphylaxie-Risiko bei späterer Provokation mit Faktor IX aufweisen können. Aufgrund des Risikos allergischer Reaktionen auf Faktor IX-Produkte sollte die initiale Anwendung von Faktor IX, nach Ermessen des behandelnden Arztes, unter medizinischer Beobachtung durchgeführt werden, sodass gegebenenfalls eine angemessene Therapie allergischer Reaktionen erfolgen kann. Im Falle residualer Faktor

IX-Aktivitäts-Spiegel besteht ein Interferenzrisiko bei der Durchführung der Nijmegen-Modifikation des Bethesda-Tests auf Inhibitoren. Daher ist ein Vorwärmsschritt oder eine Auswaschung zu empfehlen, um die Erkennung der niedrigtitrigen Inhibitoren sicherzustellen.

Wegen des möglichen Risikos thrombotischer Komplikationen sollte bei der Anwendung dieses Produktes bei Patienten mit Lebererkrankung, postoperativen Patienten, Säuglingen oder Patienten mit Risiko für thrombotische Erscheinungen oder Verbrauchskoagulopathie (disseminierte intravaskuläre Gerinnung, DIC) eine klinische Überwachung mit geeigneten biologischen Testverfahren eingeleitet werden, um frühe Symptome einer thrombotischen Koagulopathie und einer Verbrauchskoagulopathie festzustellen. In jeder dieser Situationen muss der Nutzen einer Behandlung mit Nonacog beta pegol (Refixia®) gegen die Risiken dieser Komplikationen abgewogen werden.

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

Ausführlichere Informationen sind der vollständigen Fachinformation zu entnehmen.“

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]. 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. Collins PW, Young G, Knobe K, Karim FA, Angchaisuksiri P, Banner C et al. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. *Blood* 2014; 124(26): 3880-3886.
4. Novo Nordisk A/S. Safety and efficacy of NNC-0156-0000-0009 in haemophilia B patients (paradigm 2): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 28.07.2017 [Zugriff: 23.11.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01333111>.
5. Novo Nordisk A/S. Safety and efficacy of NNC-0156-0000-0009 after long-term exposure in patients with haemophilia B: an extension to trials NN7999-3747 and NN7999-3773 (paradigm 4); full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 23.02.2017 [Zugriff: 23.11.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01395810>.
6. Young G, Collins PW, Colberg T, Chuansumrit A, Hanabusa H, Lentz SR et al. Nonacog beta pegol (N9-GP) in haemophilia B: a multinational phase III safety and efficacy extension trial (paradigm 4). *Thromb Res* 2016; 141: 69-76.
7. Novo Nordisk. Refixia: Fachinformation [online]. 06.2017. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. CSL Behring. Berinin P 600/1200: Fachinformation [online]. 04.2016. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. Pfizer. BeneFIX 250/500/1000/1500/2000/3000 I.E.: Fachinformation [online]. 06.2017. URL: <https://www.fachinfo.de>.
10. Valentino LA, Rusen L, Elezovic I, Smith LM, Korth-Bradley JM, Rendo P. Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects. *Haemophilia* 2014; 20(3): 398-406.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Therapie von Hämophilie-Patienten: Rapid Report; Auftrag A13-07 [online]. 28.05.2015 [Zugriff: 06.07.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 305). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-07_Rapid-Report_Therapie-von-Haemophilie-Patienten.pdf.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Albutrepenonacog alfa [online]. 01.09.2016 [Zugriff: 08.12.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1479/2016-06-01_D-227_Albutrepenonacog-alfa_Nutzenbewertung%20G-BA.pdf.
13. Glanville JM, Duffy S, McCool R, Varley D. Searching ClinicalTrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform to inform systematic reviews: what are the optimal search approaches? J Med Libr Assoc 2014; 102(3): 177-183.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Suchen in Studienregistern nach Studien zu neu zugelassenen Arzneimitteln: Arbeitspapier; Auftrag GA14-01 [online]. 03.02.2016 [Zugriff: 03.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 361). URL: https://www.iqwig.de/download/GA14-01_Arbeitspapier_Suchen-in-Studienregistern-nach-Studien-zu-neu-zugelassenen-Arzneimitteln.pdf.
15. Paul-Ehrlich-Institut, Haschberger B. Angaben zu Patienten mit angeborenen Hämostasestörungen der Jahre 2008 bis 2016: 170523_für HP 2008 bis 2016 für HP [online]. 2017. URL: <http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/dhr-deutsches-haemophileregister/downloads/dhr-downloads-node.html#doc3251312bodyText5>.
16. Paul-Ehrlich-Institut. Protokoll der 11. Sitzung des DHR-Ausschusses vom 31.10.2012 [online]. URL: http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/dhr-deutsches-haemophileregister/deutsches-haemophileregister-dhr-protokoll-ausschusssitzung-121031.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
17. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2013 [online]. 05.11.2014 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.
18. Baxalta. IMMUNINE 600 I.E./1200 I.E.: Fachinformation [online]. 07.2016. URL: <https://www.fachinfo.de>.
19. Baxalta. RIXUBIS: Fachinformation [online]. 03.2016. URL: <https://www.fachinfo.de>.
20. CSL Behring. Mononine 500/1000: Fachinformation [online]. 09.2015. URL: <https://www.fachinfo.de>.
21. CSL Behring. IDELVION 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 03.2016. URL: <https://www.fachinfo.de>.
22. Biotest. Haemonine 500/1000: Fachinformation [online]. 02.2017. URL: <https://www.fachinfo.de>.
23. Octapharma. OCTANINE F 500/1000: Fachinformation [online]. 02.2016. URL: <https://www.fachinfo.de>.

24. Sobi. ALPROLIX: Fachinformation [online]. 06.2017 [Zugriff: 20.12.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

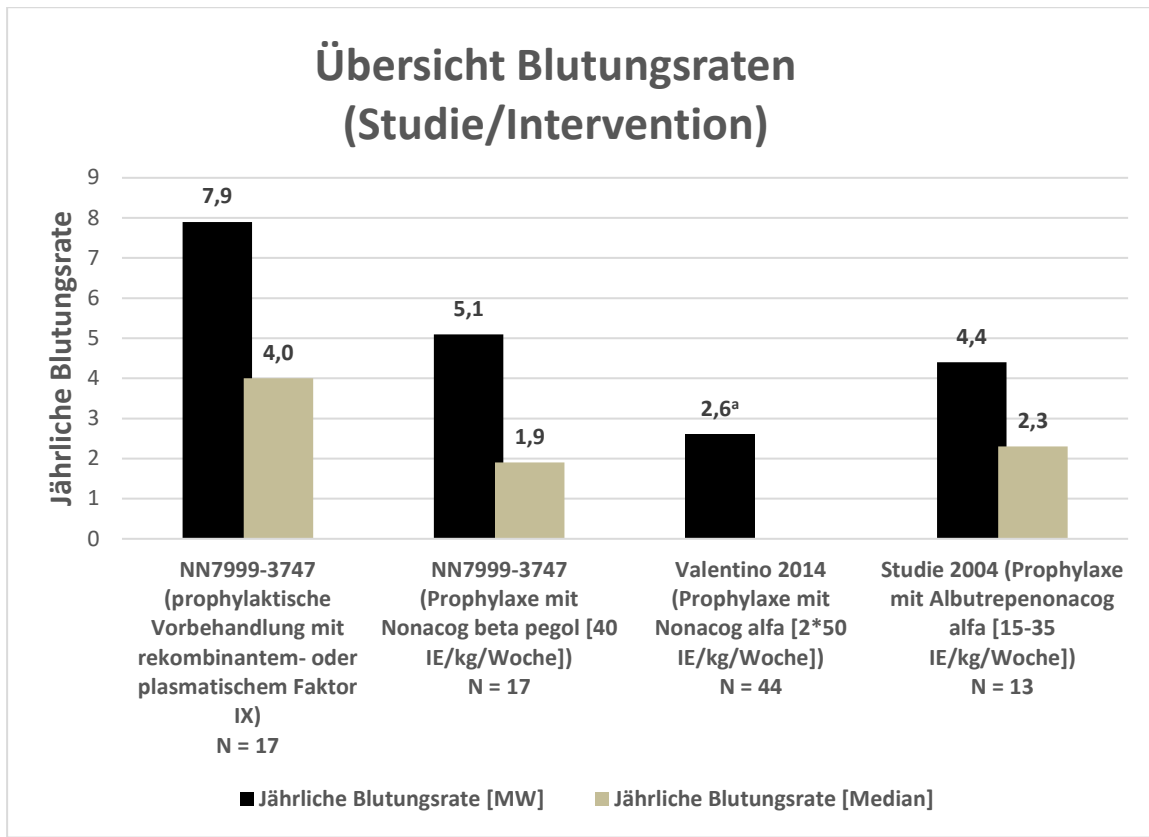
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Eftrenonacog alfa [online]. 15.12.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4108/2016-12-15_AM-RL-XII_Eftrenonacog-alfa_D-233_TrG.pdf.

Anhang A – Angaben zur Vorbehandlung in den Studien NN7999-3747 und NN7999-3775

Tabelle 9: Übersicht zur Applikationshäufigkeit von Faktor IX während der als Prophylaxe klassifizierten Vorbehandlung in den vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Teilpopulation Prophylaxe-arm^a
Applikationshäufigkeit Faktor IX vor Studieneinschluss	n (%)
NN7999-3747	N = 17
jeden 2. Tag	–
jeden 3. Tag	3 (17,6)
jeden 4. Tag	–
jeden 6. Tag	–
jeden 7. Tag	3 (17,6)
andere	11 (64,7)
NN7999-3775	N = 29
jeden 2. Tag	1 (3,4)
jeden 3. Tag	7 (24,1)
jeden 4. Tag	1 (3,4)
jeden 6. Tag	–
jeden 7. Tag	5 (17,2)
andere	15 (51,7)
a: Die Auswertung umfasst ausschließlich Patienten, die vor ihrem Einschluss in die Studien eine als Prophylaxe klassifizierte Vorbehandlung und in der Studie eine zulassungskonforme prophylaktische Behandlung mit Nonacog beta pegol (40 IE/kg Körpergewicht i. v.) erhalten haben. IE: Internationale Einheit; i. v.: intravenös; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Anhang B – Ergebnisse zur jährlichen Blutungsrate



a: Kleinste-Quadrate-Schätzer für den Erwartungswert für die jährliche Blutungsrate aus einem Modell mit Messwiederholungen.

Abbildung 1: Ergebnisse zur jährlichen Blutungsrate aus den Studien NN7999-3747, Valentino 2014 und 2004

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

Externe Sachverständige

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

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
Kalnins, Werner; Deutsche Hämophilie- gesellschaft e. V.	nein	nein / nein	ja / nein	nein / nein	ja	ja	nein
Interessen- gemeinschaft Hämophiler e. V.	ja	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	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 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)?