



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Simoctocog alfa

Vom 7. Mai 2015

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	11
4. Verfahrensablauf	11
5. Beschluss	13
6. Anhang	23
6.1 Veröffentlichung	23
B. Bewertungsverfahren	29
1. Bewertungsgrundlagen	29
2. Bewertungsentscheidung	29
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	29
2.2 Nutzenbewertung	29
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	29
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	30
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30
2.2.4 Therapiekosten	30
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	31
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	32
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	35
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	36
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	36

4.1	Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	37
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	38
5.1	Stellungnahme von Octapharma GmbH	38
5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	94
5.3	Stellungnahme von Frau Dr. U. Scholz, Zentrum für Blutgerinungsstörungen, Vorsitz BDDH.....	94
5.4	Stellungnahme von Herrn Prof. Dr. Wörmann, DGHO und Herrn Dr. Klamroth, GTH	102
5.5	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	112
5.6	Stellungnahme vom Bund der Pharmazeutischen Industrie e. V.	122
5.7	Stellungnahme von CSL Behring GmbH	131
5.8	Stellungnahme von Bayer Vital GmbH	135
5.9	Stellungnahme von Baxter Deutschland GmbH.....	146
D.	Anlagen	153
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	153
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	173

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Gemäß Kapitel 5 § 1 Absatz 2 Nr. 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) wird die Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V für erstattungsfähige Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen oder neuen Wirkstoffkombinationen durchgeführt, die ab dem 1. Januar 2011 erstmals in den Verkehr gebracht werden, sofern erstmals ein Arzneimittel mit diesem Wirkstoff in den Verkehr gebracht wird.

In Kapitel 5 § 2 Absatz 1 Satz 1 bis 3 VerfO wird definiert, unter welchen Voraussetzungen ein Arzneimittel als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen anzusehen ist:

Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen sind Arzneimittel, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkung bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind (Satz 1). Ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gilt solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit diesem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht (Satz 2).

Aufgrund von Unterschieden in den Aminosäuresequenzen des Wirkstoffs Simoctocog alfa (rekombinant hergestellter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII) und der Wirkstoffe der bereits im Markt befindlichen humanen oder rekombinant hergestellten Faktor VIII-Präparate wird Simocotocog alfa gemäß Kapitel 5 § 2 Absatz 1 Satz 1 bis 3 Verfo i.V.m. Kapitel 4 § 16 Absatz 2 als „neuer Wirkstoff“ angesehen.

Für das Arzneimittel Nuwiq® mit dem Wirkstoff Simoctocog alfa wurde zudem im Rahmen der Zulassung ein Unterlagenschutz erteilt und damit fällt das Arzneimittel unter den Geltungsbe-
reich des § 35a SGB V, da ein in Deutschland oder zentral europäisch zugelassenes Fer-
tigarzneimittel mit diesem Wirkstoff nicht vor dem 1. Januar 2011 in Deutschland in den Ver-
kehr gebracht worden ist.

Daraus folgt eine Dossierpflicht zur Nutzenbewertung zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens
eines Arzneimittels mit dem Wirkstoff Simoctocog alfa.

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des
G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Simoctocog alfa ist der 15.
November 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der
Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Ver-
fo am 30. Oktober 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung
wurde am 16. Februar 2015 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht
und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine
mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Simoctocog alfa
gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis
des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbe-
wertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen
Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA
die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in
5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Rele-
vanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allge-
meinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Simoctocog alfa nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnah-
men sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Simoctocog alfa (Nuwiq®) gemäß Fachinformation:

Simoctocog alfa (Nuwiq®)² ist angezeigt zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei
Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).

Nuwiq® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheits-
wesen, Köln.

² Fachinformation Nuwiq® (Simoctocog alfa; Stand Juli 2014).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substituierungspflichtige Hämophiliepatienten handelt.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat sich einen umfassenden Überblick über die zugelassenen Arzneimitteltherapien verschafft: Für die Therapie der Hämophilie A sind aktuell Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

- Rekombinante Faktor VIII-Präparate beinhalten das gentechnisch hergestellte humane Faktor VIII-Glykoprotein. Die Faktor VIII-Glykoproteine unterscheiden sich durch die Länge ihrer Seitenketten.
 - Octocog alfa beinhaltet das natürliche menschliche Faktor VIII-Glykoprotein mit der vollständigen Aminosäuresequenz (Präparate: Advate, Kogenate®, Helixate®NexGen, Recombinate Antihämophilie Faktor).
 - Moroctocog alfa besitzt gegenüber dem natürlichen Faktor VIII-Glykoprotein eine verkürzte Seitenkette (ohne B-Domäne; Präparat: Refacto AF®).
 - Turoctocog alfa besitzt gegenüber dem natürlichen Faktor VIII-Glykoprotein eine verkürzte Seitenkette (ohne B-Domäne; Präparat: NovoEight®).

Alle Präparate sind zur Behandlung und zur Prophylaxe bei Hämophilie A zugelassen.

- Humane Plasma-Faktor VIII-Präparate (Beriate®, Faktor VIII SDH Intersero, Haemoctin®, Octanate, Fanhdi®, Haemate®, Immunate Stim plus, Optivate®, Vencen-to, Wilate) enthalten das aus Kryopräzipitaten gewonnene humanidentische Fak-

tor VIII-Glykoprotein: Sie werden aus großen menschlichen Plasmapools gewonnen und sind zur Behandlung und zur Prophylaxe bei Hämophilie A zugelassen.

- Desmopressin ist für die Therapie der milden Hämophilie A zugelassen. Hier besteht noch eine Faktor VIII-Aktivität von mehr als 5 %. Zur dauerhaften Behandlung der substitutionspflichtigen mittelschweren bis schweren Hämophilie A ist es nicht zugelassen (Präparate Octostim, Minirin).
 - Tranexamsäure ist nicht zur dauerhaften Behandlung der substitutionspflichtigen mittelschweren bis schweren Hämophilie A zugelassen (Präparat Cyklokapron®).
 - Eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-A-Patienten mit Faktor VIII-Inhibitor zugelassen (Präparat Feiba NF).
 - Ein rekombinantes Blutgerinnungsfaktor VIIa-Präparat (Wirkstoff: Eptacog alfa) ist zur Behandlung von Blutungen und Prophylaxe von Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen bei u.a. Patienten mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktoren VIII zugelassen. Zur dauerhaften Behandlung der substitutionspflichtigen mittelschweren bis schweren Hämophilie A ist es nicht zugelassen (Präparat NovoSeven®).
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Für die Behandlung von Hämophilie-Patienten ist die Richtlinie Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116b SGB V (Anlage 2, Nr. 2: Diagnostik und Versorgung von Patienten mit Gerinnungsstörungen (Hämophilie) zu berücksichtigen.
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils (z. B. Entwicklung einer Hemmkörperhämophilie) oder des Sicherheitsrisikos (z. B. Infektionsrisiko) evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass eine der oben genannten Therapien regelhaft in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) vorzuziehen ist.

Die in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Simoctocog alfa wie folgt bewertet:

Für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII) liegt kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer wählt den rekombinanten Blutgerinnungsfaktor Octocog alfa³ als eine der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Alternativen aus.

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Simoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer Daten eines direkten Vergleichs sowie Daten zu weiteren Untersuchungen vor.

Direkter Vergleich

Für einen direkten Vergleich von Simoctocog alfa mit Octocog alfa legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der Studien GENA-01 und GENA-09 vor.

Der erste Teil (RCT-Teil) der Studien GENA-01 und GENA-09 besteht aus einer randomisierten, kontrollierten unverblindeten Crossover-Phase mit jeweils 22 eingeschlossenen Patienten, um pharmakokinetische Parameter von Simoctocog alfa mit denen des vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Präparates der zweckmäßigen Vergleichstherapie Kogenate[®] (Wirkstoff: Octocog alfa) zu vergleichen. Im zweiten Teil der Studie wurde im Anschluss die Wirksamkeit und Sicherheit von Simoctocog alfa bewertet (Prophylaxe, Bedarfsbehandlung und Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen).

Die Patienten erhielten im RCT-Teil beider Studien zunächst eine Einmaldosis von Simoctocog alfa oder Octocog alfa und schließlich nach einer Wash-out-Phase eine zweite Einmaldosis des jeweils anderen Wirkstoffs. Nach Gabe des Gerinnungsfaktors wurden die Faktor-VIII-Spiegel zu definierten Zeitpunkten über einen Zeitraum von 48 Stunden gemessen.

Beide Pharmakokinetik-Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Simoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA aufgrund der kurzen Studiendauer (Einmalgabe) nicht geeignet. Die Leitlinie der European Medicines Agency (EMA) zur Planung und Durchführung von Zulassungsstudien für rekombinante bzw. aus Humanplasma gewonnene Gerinnungsfaktor-Präparate fordern für die langfristige Prophylaxe eine Mindestbehandlungsdauer von 6 Monaten mit der Prüfsubstanz⁴. Da Simoctocog alfa für die Prophylaxe von Blutungen und damit eine langfristige Anwendung zugelassen ist, ist eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten erforderlich, um eine blutgerinnungssteigernde Wirkung und einen möglichen Effekt auf patientenrelevante Endpunkte (z. B. Zahl der Blutungsepisoden) beurteilen zu können. Dies trifft für die vorgelegten Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik bzw. der Bioäquivalenz von Simoctocog alfa im Vergleich zu Octocog alfa (Kogenate[®]) nicht zu. Damit liegen keine relevanten direkt vergleichenden Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Simoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Weitere Untersuchungen

Des Weiteren stellt der pharmazeutische Unternehmer Daten für das zu bewertende Arzneimittel aus fünf einarmigen Studien mit insgesamt 135 eingeschlossenen Patienten dar. Alle Studien untersuchen die Wirksamkeit und Sicherheit von Simoctocog alfa bei vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A unterschiedlicher Altersgruppen und in unterschiedlichen Behandlungsregimen (Prophylaxe bzw. anlassbezogene Behandlung). Die Studiendauer der eingeschlossenen Studien betrug mindestens 6 Monate. Zur Ableitung eines Zusatznutzens stellt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse zu Simoctocog alfa den Ergebnissen der Präparate der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Kogenate[®], Heli-

³ Folgende Präparate mit dem Wirkstoff Octocog alfa sind auf dem Markt: Advate, Kogenate[®], Helixate[®] NexGen und Recombinate Antihämophilie Faktor.

⁴ European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. 21.07.2011. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109692.pdf (letzter Zugriff: 2. April 2015)

xate®NexGen, Advate sowie Recombinate Antihämophilie Faktor) deskriptiv tabellarisch gegenüber. Die Ergebnisse hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf den in Fachinformationen und in öffentlich verfügbaren Unterlagen der Zulassungsbehörde veröffentlichten Studiendaten. Eine systematische Recherche zur Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte vom pharmazeutischen Unternehmer nicht, weder hinsichtlich einer bibliographischen Literaturrecherche noch hinsichtlich einer Suche in Studienregistern. Gemäß den Anforderungen an das Dossier (Kapitel 5 § 9 Absatz 6 VerO) sind vom pharmazeutischen Unternehmer alle verfügbaren Ergebnisse von klinischen Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu übermitteln. Die Dossievorlage für Modul 4 (Kapitel 5 Anlage II Modul 4 Abschnitt 4.2.3 Informationsbeschaffung i.V.m. Abschnitt 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung - weitere Untersuchungen) sieht entsprechend eine Recherche auch für weitere Untersuchungen vor, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet werden soll. Dies gilt sowohl für die bibliographische Recherche (Abschnitt 4.2.3.2) als auch für die Suche in Studienregistern (Abschnitt 4.2.3.3). Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommene Bewertung der Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf einer unvollständigen Datenlage beruht und damit nicht der bestverfügbaren Evidenz entspricht.

Zusammenfassend sind die unter „Weitere Untersuchungen“ vorgelegten Studien insgesamt für die Bewertung des Zusatznutzens von Simoctocog alfa nicht geeignet.

Die im Rahmen der inhaltlichen Prüfung des Dossiers festgestellte Unvollständigkeit der Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie steht einer Bewertung der vom pharmazeutischen Unternehmer dargelegten Daten entgegen, stellt jedoch nicht die vom Unterausschuss Arzneimittel am 9. Dezember festgestellte formale Vollständigkeit des Dossiers in Frage (siehe 5. Kapitel §11 Abs.2 Satz 4 VerO G-BA).

Darüber hinaus sieht der pharmazeutische Unternehmer aufgrund des Herstellungsverfahrens und der besonderen Struktur vom Simoctocog alfa Vorteile gegenüber Octocog alfa in Bezug auf die Bildung von inhibitorischen Antikörpern (Hemmkörpern). Der pharmazeutische Unternehmer legt hierzu jedoch keine vergleichenden, hinreichend valide interpretierbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor. Allein die theoretische Annahme einer geringeren Immunität durch Verwendung einer humanen Zelllinie zur Herstellung des rekombinanten Präparates ist nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens.

Fazit:

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine vergleichenden, ausreichend interpretierbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor. Der G-BA betrachtet die dargelegten Ergebnisse insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Nutzen und Schaden von Simoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten zu können. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung: ca. 3 190-3 585

Der G-BA legt die vom IQWiG in der Dossierbewertung (A14-41) angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.

Die Hämophilie A ist ein chromosomal-rezessiv erblicher Gerinnungsdefekt und betrifft das männliche Geschlecht. Die Inzidenz der Hämophilie A liegt bei einem betroffenen männli-

chen Neugeborenen auf 5 000-10 000 Geburten⁵. Für die geschätzte Anzahl der Patienten der Zielpopulation wird die Prävalenzrate von 9,21 Patienten pro 100 000 männliche Einwohner zugrunde gelegt (DHR-Daten des Jahres 2010⁶). Bei einer Bevölkerungszahl von 40 112 400 männlichen Einwohner (Statistisches Bundesamt 2010⁷) entspricht dies einer Gesamtzahl von 3694 Patienten in Deutschland. Es wird ein Anteil der GKV-Patienten von 86 % angenommen, sodass eine Zielpopulation von 3192 Patienten gegeben ist. Der obere Wert der Spanne berechnet sich aus Daten des morbiditätsadjustierten Risikostrukturausgleichs⁸.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Simoctocog alfa (Nuwiq®) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. April 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002813/WC500179340.pdf

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei zuvor unbehandelten Patienten ist nicht erwiesen, es liegen keine Daten vor.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Simoctocog alfa soll durch in der Behandlung der Hämophilie erfahrene Fachärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. April 2015).

Verbrauch

Der Verbrauch an Faktor-VIII-Präparaten bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Hämophilie A richtet sich nach dem jeweiligen Bedarf und ist patientenindividuell verschieden. Aus diesem Grund kann der Verbrauch der patientenindividuellen Bedarfstherapie nicht bestimmt werden.

Es wird der theoretische Jahresverbrauch an Simoctocog alfa sowie der Wirkstoffe (Faktor-VIII-Präparate) der zweckmäßigen Vergleichstherapie der zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A benötigt wird, dargestellt.

⁵ Hemophilia of Georgia. Protocols for the treatment of hemophilia and von Willebrand Disease. (04.2008; Treatment of Hemophilia; Band 14). URL: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1137.pdf> (letzter Zugriff: 07.04.2015).

⁶ Paul-Ehrlich-Institut. Berichte nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG): Angaben zu Patienten mit angeborenen Hämostasestörungen der Jahre 2008 bis 2013 (10.12.2014). URL: http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/dhr-deutsches-haemophileregister/deutsches-haemophileregister-dhr-tabellen-abbildungen-tfg21-2008-2013.zip?__blob=publicationFile&v=7 (letzter Zugriff: 07.04.2015).

⁷ Statistisches Bundesamt. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/GeslechtStaatsangehoerigkeit.html> (letzter Zugriff: 07.04.2015).

⁸ Bundesversicherungsamt. Erläuterungen zum Entwurf der Festlegung von Morbiditätsgruppen, Zuordnungsalgorithmus, Regressionsverfahren und Berechnungsverfahren für das Ausgleichsjahr 2014 (30.09.2013). URL: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/AJ_2014/Festlegung_Klassifikation_AJ2014.zip (letzter Zugriff: 07.04.2015).

Der Verbrauch wird gemäß der jeweiligen Fachinformationen pro Injektion für die relevanten Altersgruppen (< 6 Jahre, 6 bis unter 12 Jahre, 12 bis unter 18 Jahre und Erwachsene) berechnet. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht eines männlichen Erwachsenen von 84,3 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“⁹ angenommen. Für das zugrundeliegende Durchschnittsgewicht (kg) in der jeweiligen männlichen Altersgruppen unter 18 Jahren wurde der Mittelwert der Altersgruppe verwendet: 12 bis unter 18 Jahre: 61,7 kg; 6 bis unter 12 Jahre: 32,4 kg; unter 6 Jahre: 15 kg.

Für Simoctocog alfa sowie für die Präparate der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist das Therapieschema gemäß der jeweiligen Fachinformation 20 bis 40 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht. Abweichungen gibt es für die Verbrauchsspannen für Patienten unter 6 Jahren für Advate (20 bis 40 I.E. pro kg Körpergewicht alle 3 bis 4 Tage) und für Optivate® (17 bis 30 I.E. pro kg Körpergewicht bis 3-mal in der Woche) sowie für Turoctocog alfa für alle Altersgruppen. Im Einzelnen sieht die Fachinformation bei Turoctocog alfa zwei verschiedene Therapieschemata vor (20 bis 40 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht alle 2 Tage oder 20 bis 50 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht 3-mal pro Woche). Bei der Verbrauchsbestimmung wurde das Dosierungsschema mit der größeren Verbrauchsspanne (20 bis 50 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht 3-mal pro Woche) verwendet. Der Verbrauch bei Anwendung des anderen Dosierungsschemas liegt innerhalb der errechneten Verbrauchsspanne. Für Kinder unter 12 Jahren sieht die Fachinformation ebenfalls zwei verschiedene Therapieschemata vor (25 bis 50 I.E. pro kg Körpergewicht alle 2 Tage oder 25 bis 60 I.E. pro kg Körpergewicht 3-mal pro Woche), das Dosierungsschema mit der größeren Verbrauchsspanne wurde zur Verbrauchsbestimmung verwendet.

Da Faktor VIII-Präparate nach Rekonstitution nur maximal 24 Stunden aufbewahrt werden können, muss Verwurf berücksichtigt werden; folglich wird der Verbrauch pro Injektion abgebildet.

Der Verbrauch an Durchstechflaschen wurde auf der Grundlage des gewichtadjustierten Bedarfs an I.E. Faktor VIII/Injektion packungsgrößenoptimiert gestückelt. So wurde zum Beispiel bei Octocog alfa für einen Erwachsenen mit einem Bedarf an 1 686 I.E./Injektion diese zusammengesetzt aus drei Durchstechflaschen mit jeweils 1 000 I.E., 500 I.E. und 250 I.E. Faktor VIII.

Kosten der Arzneimittel:

Faktor VIII-Präparate können von den Preisspannen und Preisen der Apotheken gemäß § 1 Absatz 3 Nr. 3 und 6 Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) ausgenommen werden, wenn sie über die öffentliche Apotheke hinaus an Krankenhäuser und Hämophiliezentren direkt vertrieben werden. Sofern gemäß Lauer-Taxe ein Apothekeneinkaufspreis (AEK) verfügbar war, wurde der im Beschluss dargestellte Apothekenabgabepreis auf Basis der §§ 2 und 3 AMPreisV in Verbindung mit § 78 Absatz 3 Satz 1 AMG wie folgt gebildet:

- Apothekenzuschlag: 3% des Apothekeneinkaufspreises + 8,35 € + 0,16 €
- Apothekenabgabepreis: AEK + Apothekenzuschlag + Umsatzsteuer von 19%

⁹ Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg); Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht; 2013; Geschlecht: männlich. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 07.04.2015).

Bei den Präparaten, bei denen kein Apothekeneinkaufspreis bzw. ein Klinik-Einkaufspreis verfügbar war, das Arzneimittel gemäß Lauer aber über den Großhandel verfügbar ist, wurde der Apothekeneinkaufspreis auf der Basis des Herstellerabgabepreises (HAP) zuzüglich der zulässigen Großhandelsaufschläge ermittelt.

Bei einer Abgabe der Arzneimittel über eine Apotheke, fallen die Rabatte nach § 130 SGB V sowie nach § 130 a SGB V an und wurde dementsprechend im Beschluss berücksichtigt.

Der Jahresverbrauch bildet die Spanne der Kosten für alle Arzneimittel ab, die sich aus den jeweils wirtschaftlichsten Stückelungen der einzelnen Präparate ergeben.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Regelhafte Laborleistungen, wie z. B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer langfristigen Behandlung innerhalb des therapeutischen Gesamtkonzeptes hinausgehen, werden nicht berücksichtigt.

Aufgrund der Fachinformationen sind keine Unterschiede in der Inanspruchnahme zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen zwischen Simoctocog alfa und Faktor VIII-Präparaten der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu erwarten.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 30. April 2014 eingegangen am 2. Mai 2014 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. Juni 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 26. Juni 2014 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 2. Oktober 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 30. Oktober 2014 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Simoctocog alfa ist der 15. November 2014.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. Oktober 2014 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dokuments zum Wirkstoff Simoctocog alfa beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Februar 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. Februar 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 9. März 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 24. März 2015 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. April 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. Mai 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juni 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	9. Dezember 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	17. Februar 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. März 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	31. März 2015 14. April 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. April 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. Mai 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. Mai 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses

über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Simoctocog alfa

Vom 7. Mai 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. Mai 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. April 2015 (BAnz AT 12.05.2015 B3), wie folgt zu ändern:

I Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Simoctocog alfa wie folgt ergänzt:

Simoctocog alfa

Beschluss vom: 7. Mai 2015

In Kraft getreten am: 7. Mai 2015

BAnz AT 26.05.2015 B1

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Simoctocog alfa (Nuwiq®)¹⁰ ist angezeigt zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).

Nuwiq® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substituierungspflichtige Hämophiliepatienten handelt.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Behandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparaten:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Anzahl: ca. 3 190 - 3 585 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Nuwiq® (Wirkstoff: Simoctocog alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. April 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002813/WC500179340.pdf

¹⁰ Fachinformation Nuwiq® (Simoctocog alfa; Stand Juli 2014).

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei zuvor unbehandelten Patienten ist nicht erwiesen, es liegen keine Daten vor.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Simoctocog alfa soll durch in der Behandlung der Hämophilie erfahrene Fachärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer bei Patienten mit schwerer Hämophilie (Prophylaxe):¹¹

Bezeichnung der Therapie	Patienten- gruppe	Behand- lungs- modus ¹²	Anzahl Be- hand-lungen pro Patient pro Jahr	Behand- lungsdauer je Behand- lung (Tage)	Behand- lungstage pro Pati- ent pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Simoctocog alfa (Nuwiq®)	Erwachsene 12 - < 18 Jahre 6 - < 12 Jahre < 6 Jahre	alle 2 bis 3 Tage	kontinuierlich	1	122 - 183
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII					
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Erwachsene 12 - < 18 Jahre 6 - < 12 Jahre < 6 Jahre	alle 2 Tage bis 3 x wö- chentlich	kontinuierlich	1	156 - 183
Octocog alfa (Advate)	Erwachsene 12 - < 18 Jahre 6 - < 12 Jahre	alle 2 bis 3 Tage	kontinuierlich	1	122 - 183
	< 6 Jahre	3 bis 4 x wöchentlich	kontinuierlich	1	156 - 208
Octocog alfa (Kogenate®, Helixate®, NexGen, Re- combinate Antihämophilie Faktor)	Erwachsene 12 - < 18 Jahre 6 - < 12 Jahre < 6 Jahre	alle 2 bis 3 Tage	kontinuierlich	1	122 - 183

¹¹ Die Kosten der Bedarfsbehandlung für Hämophilie A-Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Schweregrad ist individuell verschieden und wird nicht dargestellt. Es wird der Verbrauch für eine Prophylaxe bei Vorliegen einer schweren Hämophilie A dargestellt und der Kostenberechnung zugrunde gelegt.

¹² Bei jüngeren Patienten können patientenindividuell kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

Moroctocog alfa (Refacto AF [®])	Erwachsene 12 - < 18 Jahre 6 - < 12 Jahre < 6 Jahre	alle 2 bis 3 Tage	kontinuierlich	1	122 - 183
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII					
human-plasmatische Präparate ¹³	Erwachsene 12 - < 18 Jahre 6 - < 12 Jahre < 6 Jahre	alle 2 bis 3 Tage	kontinuierlich	1	122 - 183

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (I. E.)	Menge pro Packung (Durchstechflasche)	Dosierung pro Injektion ¹⁴ (I. E.)	Jahresdurchschnittsverbrauch ¹⁵ (Durchstechflasche)
Zu bewertendes Arzneimittel ¹⁶				
Simoctocog alfa (Nuwiq [®])	250 500 1 000 2 000	1	Erwachsene 1 686 - 3 372 12 - < 18 Jahre 1 234 - 2 468 6 - < 12 Jahre 648 - 1 296 < 6 Jahre 300 - 600	366 - 549 244 - 366 244 - 366 122 - 366
Zweckmäßige Vergleichstherapie ¹⁶				
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII				
Turoctocog alfa ¹⁷ (NovoEight [®])	250 500 1 000 1 500 2 000	1	Erwachsene ¹⁸ 1 686 - 4 215 12 - < 18 Jahre ¹⁸ 1 234 - 3 085 6 - < 12 Jahre ¹⁹ 810 - 1 944	312 - 468 312 156

¹³ Es sind 10 Faktor VIII-Präparate aus humanem Plasma verfügbar: Octanate, Beriate[®], Faktor VIII SDH Inter-sero, Haemoclin[®], Optivate[®], Voncento, Wilate, Immunate Stim plus, Fanhdi[®] und Haemate[®].

¹⁴ Mittleres Körpergewicht (männlich): Mikrozensus 2013: Erwachsene: 84,3 kg; 12 bis unter 18 Jahre: 61,7 kg; 6 bis unter 12 Jahre: 32,4 kg; unter 6 Jahre: 15 kg.

¹⁵ Der Jahresdurchschnittsverbrauch an Durchstechflaschen wurde auf die wirtschaftlichste Stückelung der benötigten I. E. pro Injektion bezogen.

¹⁶ In der Regel ist die Dosierung für alle Faktor VIII Präparate altersübergreifend gemäß Fachinformation 20 bis 40 I. E. pro kg Körpergewicht alle 2 bis 3 Tage. Abweichungen werden separat vermerkt.

¹⁷ Verbrauchsspanne gemäß Fachinformation: 20 bis 40 I. E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht alle zwei Tage oder 20 bis 50 I. E. pro kg Körpergewicht 3-mal pro Woche. Zur Darstellung des Verbrauchs: Dosierungsschema mit der größeren Verbrauchsspanne (beinhaltet die Verbrauchsspanne des alternativen Dosierungsschemas).

¹⁸ 20 bis 50 I. E. pro kg Körpergewicht 3-mal pro Woche.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (I. E.)	Menge pro Pak- kung (Durch- stechflasche)	Dosierung pro In- jektion ¹⁴ (I. E.)	Jahresdurch- schnittsverbrauch ¹⁵ (Durchstech- flasche)
	3 000		< 6 Jahre ¹⁹ 375 - 900	156
Octocog alfa (Advate)	250	1	Erwachsene 1 686 - 3 372	244 - 366
	500		12 - < 18 Jahre 1 234 - 2 468	244 - 366
	1 000		6 - < 12 Jahre 648 - 1 296	183 - 244
	1 500		< 6 Jahre ²⁰ 300 - 750	156 - 416
	2 000			
	3 000			
Octocog alfa (Kogenate®; Helixate® Nex- Gen)	250	1	Erwachsene 1 686 - 3 372	366
	500		12 - < 18 Jahre 1 234 - 2 468	244 - 366
	1 000		6 - < 12 Jahre 648 - 1 296	244 - 366
	2 000		< 6 Jahre 300 - 600	122 - 366
	3 000			
Octocog alfa (Recombinate Antihämophilie Faktor)	500	1	Erwachsene 1 686 - 3 372	244 - 732
	1 000		12 - < 18 Jahre 1 234 - 2 468	244 - 549
			6 - < 12 Jahre 648 - 1 296	122 - 366
			< 6 Jahre ²¹ 300 - 600	122 - 183
Moroctocog alfa (Refacto AF®)	250	1	Erwachsene 1 686 - 3 372	366
	500		12 - < 18 Jahre 1 234 - 2 468	244 - 366
	1 000		6 - < 12 Jahre 648 - 1 296	244 - 366
	2 000		< 6 Jahre ²¹ 300 - 600	122 - 366
	3 000			
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII				

¹⁹ 25 bis 60 I. E. pro kg Körpergewicht 3-mal pro Woche.

²⁰ 20 bis 50 I. E. pro kg 3 bis 4-mal pro Woche.

²¹ Dosierung 20 bis 40 I. E. pro kg Körpergewicht alle 2 bis 3 Tage. Ausnahme: Optivate® für Kinder unter 6: 17 bis 30 I. E. pro kg Körpergewicht bis zu 3-mal pro Woche.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (I. E.)	Menge pro Packung (Durchstechflasche)	Dosierung pro Injektion ¹⁴ (I. E.)	Jahresdurchschnittsverbrauch ¹⁵ (Durchstechflasche)
human-plasmatische Präparate ¹³	250 ²²	1	Erwachsene 1 686 - 3 372	244 - 732
	450 ²³		12 - < 18 Jahre 1 234 - 2 468	244 - 549
	500		6 - < 12 Jahre 648 - 1 296	122 - 366
	900 ²³		< 6 Jahre ²¹ 300 - 600	122 - 366
	1 000			

²² Voncento: kein Präparat mit Wirkstärke 250 I. E. verfügbar.

²³ Wirkstärke nur für Wilate verfügbar.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ²⁴	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Simoctocog alfa (Nuwiq®)	383,95 € (250 I. E.)	361,53 € [1,77 € ²⁵ ; 20,65 € ²⁶]
	756,93 € (500 I. E.)	713,86 € [1,77 € ²⁵ ; 41,30 € ²⁶]
	1 502,78 € (1 000 I. E.)	1 418,41 € [1,77 € ²⁵ ; 82,60 € ²⁶]
	2 949,11 € (2 000 I. E.)	2 782,14 € [1,77 € ²⁵ ; 165,20 € ²⁶]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII		
Turoctocog alfa (NovoEight®)	264,46 € ²⁷ (250 I. E.)	248,17 € [1,77 € ²⁵ ; 14,53 € ²⁶]
	518,79 € ²⁷ (500 I. E.)	487,97 € [1,77 € ²⁵ ; 29,05 € ²⁶]
	1 027,46 € ²⁷ (1 000 I. E.)	967,59 € [1,77 € ²⁵ ; 58,10 € ²⁶]
	1 536,12 € ²⁷ (1 500 I. E.)	1 447,20 € [1,77 € ²⁵ ; 87,15 € ²⁶]
	2 044,79 € ²⁷ (2 000 I. E.)	1 926,82 € [1,77 € ²⁵ ; 116,20 € ²⁶]
	3 062,12 € ²⁷ (3 000 I. E.)	2 886,05 € [1,77 € ²⁵ ; 174,30 € ²⁶]
Octocog alfa (Advate, Kogenate®, Heli-xate® NexGen, Recombinate Antihämophilie Faktor)	346,03 - 360,92 € (250 I. E.)	325,71 - 340,25 € [1,77 € ²⁵ ; 18,55 € ²⁶ - 18,90 € ²⁶]
	666,24 - 711,72 € (500 I. E.)	629,12 - 672,15 € [1,77 € ²⁵ ; 35,35 € ²⁶ - 37,80 € ²⁶]
	1 322,36 - 1 413,31 € (1 000 I. E.)	1 249,89 € - 1 335,94 € [1,77 € ²⁵ ; 70,70 € ²⁶ - 75,60 € ²⁶]

²⁴ Faktor VIII-Präparate können von den Preisspannen und Preisen der Apotheken gemäß § 1 Absatz 3 Nummer. 3 und 6 Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) ausgenommen werden. Die gelisteten Apothekenabgabepreise wurden gemäß §§ 2 und 3 AMPreisV in Verbindung mit § 78 Absatz 3 Satz 1 AMG gebildet. Sofern laut Lauer-Taxe kein Apothekeneinkaufspreis ausgewiesen war, wurde dieser auf Basis der Herstellerabgabepreise zuzüglich der Großhandelsaufschläge ermittelt. Sofern die Präparate laut Lauer - Taxe nicht über den Großhandel beziehbar waren, wurden keine Großhandelsaufschläge ermittelt.

²⁵ Rabatt nach § 130 SGB V.

²⁶ Rabatt nach § 130a SGB V.

²⁷ Taxe-Verkaufspreis für Turoctocog alfa setzt sich aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer zusammen.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ²⁴	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
	2 084,01 € (1 500 I. E.)	1 968,84 € [1,77 € ²⁵ ; 113,40 € ²⁶]
	2 655,80 - 2 745,89 € (2 000 I. E.)	2 505,63 € - 2 592,92 € [1,77 € ²⁵ ; 148,40 € ²⁶ - 151,20 € ²⁶]
	3 955,04 - 4 069,65 € (3 000 I. E.)	3 730,67 - 3 841,08 € [1,77 € ²⁵ ; 222,60 € ²⁶ - 226,80 € ²⁶]
Moroctocog (Refacto AF [®])	307,36 € (250 I. E.)	288,62 € [1,77 € ²⁵ ; 16,98 € ²⁶]
	604,59 € (500 I. E.)	568,87 € [1,77 € ²⁵ ; 33,95 € ²⁶]
	1 199,06 € (1 000 I. E.)	1 129,39 € [1,77 € ²⁵ ; 67,90 € ²⁶]
	2 387,98 € (2 000 I. E.)	2 250,41 € [1,77 € ²⁵ ; 135,80 € ²⁶]
	3 576,91 € (3 000 I. E.)	3 371,44 € [1,77 € ²⁵ ; 203,70 € ²⁶]
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII		
human-plasmatische Präparate ²⁸	248,04 - 311,26 € (250 I. E.)	233,15 - 292,87 € [1,77 € ²⁵ ; 13,13 € ²⁶ - 16,63 € ²⁶]
	485,10 - 611,53 € (500 I. E.)	457,08 - 576,51 € [1,77 € ²⁵ ; 26,25 € ²⁶ - 33,25 € ²⁶]
	959,22 - 1 212,08 € (1 000 I. E.)	905,95 - 1 143,81 € [1,77 € ²⁵ ; 52,50 € ²⁶ - 66,50 € ²⁶]
	2 263,58 € (2 000 I.E)	2 135,81 € [1,77 € ²⁵ ; 126,00 € ²⁶]

Stand Lauer-Taxe: 1. April 2015

²⁸ Die Preisspannen ergeben sich aus den Preisen der Präparate: Beriate[®], Haemate[®], Optivate[®], Voncento, Octanate, Faktor VIII SDH Intersero, Haemoctin[®], Wilate und Immunate Stim plus. Für das Präparat Fanhdi[®] gibt es keine Preisangaben in der Lauer-Taxe.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Simoctocog alfa	
Erwachsene	304 243,60 - 899 337,03 €
12 bis unter 18 Jahre	217 152,68 - 639 768,00 €
6 bis unter 12 Jahre	131 197,58 - 390 205,41 €
unter 6 Jahre	87 090,92 - 196 796,37 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII	
Turoctocog alfa	
Erwachsene	264 477,72 - 639 882,36 €
12 bis unter 18 Jahre	189 658,56 - 488 938,32 €
6 bis unter 12 Jahre	150 944,04 - 300 583,92 €
unter 6 Jahre	76 123,32 - 150 944,04 €
Octocog alfa	
Erwachsene	273 656,98 - 825 921,09 €
12 bis unter 18 Jahre	195 308,58 - 597 507,81 €
6 bis unter 12 Jahre	118 085,02 - 360 297,72 €
unter 6 Jahre	76 752,64 - 228 729,87 €
Moroctocog alfa	
Erwachsene	242 399,36 - 721 076,73 €
12 bis unter 18 Jahre	172 997,22 - 515 928,24 €
6 bis unter 12 Jahre	104 613,78 - 310 781,58 €
unter 6 Jahre	69 402,14 - 156 920,67 €
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII	
Erwachsene	194 611,96 - 733 453,02 €
12 bis unter 18 Jahre	138 848,20 - 524 135,79 €
6 bis unter 12 Jahre	84 208,06 - 314 818,56 €
unter 6 Jahre	59 479,88 - 209 317,23 €

II Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 7. Mai 2015 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. Mai 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Dienstag, 26. Mai 2015
BANZ AT 26.05.2015 B1
Seite 1 von 6

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Simoctocog alfa**

Vom 7. Mai 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 7. Mai 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANZ Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. April 2015 (BANZ AT 12.05.2015 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Simoctocog alfa wie folgt ergänzt:

Simoctocog alfa

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Simoctocog alfa (Nuwiq®)¹ ist angezeigt zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener FaktorVIII-Mangel).

Nuwiq® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um FaktorVIII substituierungspflichtige Hämophiliepatienten handelt.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene BlutgerinnungsfaktorVIII-Präparate.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Behandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen BlutgerinnungsfaktorVIII-Präparaten:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Anzahl: ca. 3 190 bis 3 585 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Nuwiq® (Wirkstoff: Simoctocog alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. April 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002813/WC500179340.pdf

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei zuvor unbehandelten Patienten ist nicht erwiesen, es liegen keine Daten vor.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Simoctocog alfa soll durch in der Behandlung der Hämophilie erfahrene Fachärzte erfolgen.

¹ Fachinformation Nuwiq® (Simoctocog alfa; Stand Juli 2014).



4. Therapiekosten

Behandlungsdauer bei Patienten mit schwerer Hämophilie (Prophylaxe):²

Bezeichnung der Therapie	Patientengruppe	Behandlungsmodus ³	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Simoctocog alfa (Nuwiq®)	Erwachsene 12 – < 18 Jahre 6 – < 12 Jahre < 6 Jahre	alle 2 bis 3 Tage	kontinuierlich	1	122 – 183

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII

Turoctocog alfa (NovoEight®)	Erwachsene 12 – < 18 Jahre 6 – < 12 Jahre < 6 Jahre	alle 2 Tage bis 3 x wöchentlich	kontinuierlich	1	156 – 183
Octocog alfa (Advate)	Erwachsene 12 – < 18 Jahre 6 – < 12 Jahre	alle 2 bis 3 Tage	kontinuierlich	1	122 – 183
	< 6 Jahre	3 bis 4 x wöchentlich	kontinuierlich	1	156 – 208
Octocog alfa (Kogenate®, Helixate®, NexGen, Recombinate Anthämophilie Faktor)	Erwachsene 12 – < 18 Jahre 6 – < 12 Jahre < 6 Jahre	alle 2 bis 3 Tage	kontinuierlich	1	122 – 183
Moroctocog alfa (Refacto AF®)	Erwachsene 12 – < 18 Jahre 6 – < 12 Jahre < 6 Jahre	alle 2 bis 3 Tage	kontinuierlich	1	122 – 183

Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII

human-plasmatische Präparate ⁴	Erwachsene 12 – < 18 Jahre 6 – < 12 Jahre < 6 Jahre	alle 2 bis 3 Tage	kontinuierlich	1	122 – 183
---	--	-------------------	----------------	---	-----------

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (I.E.)	Menge pro Packung (Durchstechflasche)	Dosierung pro Injektion ⁷ (I.E.)	Jahresdurchschnittsverbrauch ⁸ (Durchstechflasche)
Zu bewertendes Arzneimittel ⁷				
Simoctocog alfa (Nuwiq®)	250	1	Erwachsene	366 – 549
	500		1 686 – 3 372	
	1 000		12 – < 18 Jahre	244 – 366
	2 000		1 234 – 2 468	
			6 – < 12 Jahre	244 – 366
			648 – 1 296	
	< 6 Jahre	122 – 366		
	300 – 600			

² Die Kosten der Bedarfsbehandlung für Hämophilie A-Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Schweregrad ist individuell verschieden und wird nicht dargestellt. Es wird der Verbrauch für eine Prophylaxe bei Vorliegen einer schweren Hämophilie A dargestellt und der Kostenberechnung zugrunde gelegt.

³ Bei jüngeren Patienten können patientenindividuell kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

⁴ Es sind 10 Faktor-VIII-Präparate aus humanem Plasma verfügbar: Octanate®, Berlato®, Faktor VIII SDH Intersero, Haemochin®, Optivate®, Voncento, Wilate, Immunate Slim plus, Fanhol® und Haemate®.

⁵ Mittleres Körpergewicht (männlich): Mikrozensus 2013: Erwachsene: 84,3 kg; 12 bis unter 18 Jahre: 61,7 kg; 6 bis unter 12 Jahre: 32,4 kg; unter 6 Jahre: 15 kg.

⁶ Der Jahresdurchschnittsverbrauch an Durchstechflaschen wurde auf die wirtschaftlichste Stückelung der benötigten I.E. pro Injektion bezogen.

⁷ In der Regel ist die Dosierung für die Faktor-VIII-Präparate altersübergreifend gemäß Fachinformation 20 bis 40 I.E. pro kg Körpergewicht alle 2 bis 3 Tage. Abweichungen werden separat vermerkt.



Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (I.E.)	Menge pro Packung (Durchstechflasche)	Dosierung pro Injektion ⁹ (I.E.)	Jahresdurchschnittsverbrauch ⁸ (Durchstechflasche)
Zweckmäßige Vergleichstherapie⁷				
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII				
Turoctocog alfa [®] (NovoEight [®])	250	1	Erwachsene ⁹	312 – 468
	500		1 686 – 4 215	
	1 000		12 – < 18 Jahre ⁹	312
	1 500		1 234 – 3 085	
	2 000		6 – < 12 Jahre ¹⁰	156
	3 000		810 – 1 944 < 6 Jahre ¹⁰ 375 – 900	156
Octocog alfa (Advate)	250	1	Erwachsene	244 – 366
	500		1 686 – 3 372	
	1 000		12 – < 18 Jahre	244 – 366
	1 500		1 234 – 2 468	
	2 000		6 – < 12 Jahre	183 – 244
	3 000		648 – 1 296 < 6 Jahre ¹¹ 300 – 750	156 – 416
Octocog alfa (Kogenate [®] , Helixate [®] Nex-Gen)	250	1	Erwachsene	366
	500		1 686 – 3 372	
	1 000		12 – < 18 Jahre	244 – 366
	2 000		1 234 – 2 468	
	3 000		6 – < 12 Jahre	244 – 366
			648 – 1 296 < 6 Jahre 300 – 600	122 – 366
Octocog alfa (Recombinant Antihämophilie Faktor)	500	1	Erwachsene	244 – 732
	1 000		1 686 – 3 372	
			12 – < 18 Jahre	244 – 549
			1 234 – 2 468	
			6 – < 12 Jahre	122 – 366
			648 – 1 296 < 6 Jahre ¹² 300 – 600	122 – 183
Moroctocog alfa (Refacto AF [®])	250	1	Erwachsene	366
	500		1 686 – 3 372	
	1 000		12 – < 18 Jahre	244 – 366
	2 000		1 234 – 2 468	
	3 000		6 – < 12 Jahre	244 – 366
			648 – 1 296 < 6 Jahre ¹² 300 – 600	122 – 366

⁸ Verbrauchsspanne gemäß Fachinformation: 20 bis 40 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht alle zwei Tage oder 20 bis 50 I.E. pro kg Körpergewicht 3-mal pro Woche. Zur Darstellung des Verbrauchs: Dosierungsschema mit der größeren Verbrauchsspanne (beinhaltet die Verbrauchsspanne des alternativen Dosierungsschemas).

⁹ 20 bis 50 I.E. pro kg Körpergewicht 3-mal pro Woche.

¹⁰ 25 bis 60 I.E. pro kg Körpergewicht 3-mal pro Woche.

¹¹ 20 bis 50 I.E. pro kg 3- bis 4-mal pro Woche.

¹² Dosierung 20 bis 40 I.E. pro kg Körpergewicht alle 2 bis 3 Tage. Ausnahme: Optivate[®] für Kinder unter 6: 17 bis 30 I.E. pro kg Körpergewicht bis zu 3-mal pro Woche.



Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (I.E.)	Menge pro Packung (Durchstechflasche)	Dosierung pro Injektion (I.E.)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Durchstechflasche)
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII				
human-plasmatische Präparate ¹³	250 ¹³	1	Erwachsene	244 – 732
	450 ¹⁴		1 686 – 3 372	
	500		12 – < 18 Jahre	244 – 549
	900 ¹⁴		1 234 – 2 468	
	1 000		6 – < 12 Jahre	122 – 366
			648 – 1 296	
			< 6 Jahre ¹²	122 – 366
			300 – 600	

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ¹⁵	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Simococog alfa (Nuwiq®)	383,95 € (250 I.E.)	361,53 €
		[1,77 € ¹⁶ ; 20,65 € ¹⁷]
	756,93 € (500 I.E.)	713,86 €
		[1,77 € ¹⁶ ; 41,30 € ¹⁷]
	1 502,78 € (1 000 I.E.)	1 418,41 €
		[1,77 € ¹⁶ ; 82,60 € ¹⁷]
	2 949,11 € (2 000 I.E.)	2 782,14 €
		[1,77 € ¹⁶ ; 165,20 € ¹⁷]

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII

Turoctocog alfa (NovoEight®)	264,46 € ¹⁸ (250 I.E.)	248,17 €
		[1,77 € ¹⁶ ; 14,53 € ¹⁷]
	518,79 € ¹⁸ (500 I.E.)	487,97 €
		[1,77 € ¹⁶ ; 29,05 € ¹⁷]
	1 027,46 € ¹⁸ (1 000 I.E.)	967,59 €
		[1,77 € ¹⁶ ; 58,10 € ¹⁷]
Octocog alfa (Advate, Kogenate®, Helixate®NexGen, Recombinate Anthämophilie Faktor)	1 536,12 € ¹⁸ (1 500 I.E.)	1 447,20 €
		[1,77 € ¹⁶ ; 87,15 € ¹⁷]
	2 044,79 € ¹⁸ (2 000 I.E.)	1 926,82 €
		[1,77 € ¹⁶ ; 116,20 € ¹⁷]
	3 062,12 € ¹⁸ (3 000 I.E.)	2 886,05 €
		[1,77 € ¹⁶ ; 174,30 € ¹⁷]
	346,03 – 360,92 € (250 I.E.)	325,71 – 340,25 €
		[1,77 € ¹⁶ ; 18,55 € ¹⁷ ; 18,90 € ¹⁷]
	666,24 – 711,72 € (500 I.E.)	629,12 – 672,15 €
		[1,77 € ¹⁶ ; 35,35 € ¹⁷ ; 37,80 € ¹⁷]
	1 322,36 – 1 413,31 € (1 000 I.E.)	1 249,89 € – 1 335,94 €
		[1,77 € ¹⁶ ; 70,70 € ¹⁷ ; 75,60 € ¹⁷]
	2 084,01 € (1 500 I.E.)	1 968,84 €
		[1,77 € ¹⁶ ; 113,40 € ¹⁷]
	2 655,80 – 2 745,89 € (2 000 I.E.)	2 505,63 € – 2 592,92 €
		[1,77 € ¹⁶ ; 148,40 € ¹⁷ – 151,20 € ¹⁷]
	3 955,04 – 4 069,65 € (3 000 I.E.)	3 730,67 – 3 841,08 €
		[1,77 € ¹⁶ ; 222,60 € ¹⁷ – 226,80 € ¹⁷]

¹² Voncento: kein Präparat mit Wirkstärke 250 I.E. verfügbar.

¹³ Wirkstärke nur für Wiate verfügbar.

¹⁴ Faktor VIII-Präparate können von den Preisspannen und Preisen der Apotheken gemäß § 1 Absatz 3 Nummer 3 und 6 Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) ausgenommen werden. Die günstigsten Apothekenabgabepreise wurden gemäß §§ 2 und 3 AMPreisV in Verbindung mit § 78 Absatz 3 Satz 1 AMG gebildet. Sofern laut Lauer-Taxe kein Apothekenabgabepreis ausgewiesen war, wurde dieser auf Basis der Herstellerabgabepreise zuzüglich der Großhandelsaufschläge ermittelt. Sofern die Präparate laut Lauer-Taxe nicht über den Großhandel beschaffbar waren, wurden keine Großhandelsaufschläge ermittelt.

¹⁵ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹⁶ Rabatt nach § 130a SGB V.

¹⁷ Taxe-Verkaufspreis für Turoctocog alfa setzt sich aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer zusammen.



Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ¹⁸	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Moroctocog (Refacto AF [®])	307,36 € (250 I.E.)	288,62 € [1,77 € ¹⁶ ; 16,98 € ¹⁷]
	604,59 € (500 I.E.)	568,87 € [1,77 € ¹⁶ ; 33,95 € ¹⁷]
	1 199,06 € (1 000 I.E.)	1 129,39 € [1,77 € ¹⁶ ; 67,90 € ¹⁷]
	2 387,98 € (2 000 I.E.)	2 250,41 € [1,77 € ¹⁶ ; 135,80 € ¹⁷]
	3 576,91 € (3 000 I.E.)	3 371,44 € [1,77 € ¹⁶ ; 203,70 € ¹⁷]
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII		
human-plasmatische Präparate ¹⁹	248,04 – 311,26 € (250 I.E.)	233,15 – 292,87 € [1,77 € ¹⁶ ; 13,13 € ¹⁷ – 16,63 € ¹⁷]
	485,10 – 611,53 € (500 I.E.)	457,08 – 576,51 € [1,77 € ¹⁶ ; 26,25 € ¹⁷ – 33,25 € ¹⁷]
	959,22 – 1 212,08 € (1 000 I.E.)	905,95 – 1 143,81 € [1,77 € ¹⁶ ; 52,50 € ¹⁷ – 66,50 € ¹⁷]
	2 263,58 € (2 000 I.E.)	2 135,81 € [1,77 € ¹⁶ ; 126,00 € ¹⁷]

Stand Lauer-Taxe: 1. April 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Simoctocog alfa	
Erwachsene	304 243,60 – 899 337,03 €
12 bis unter 18 Jahre	217 152,68 – 639 768,00 €
6 bis unter 12 Jahre	131 197,58 – 390 205,41 €
unter 6 Jahre	87 090,92 – 196 796,37 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII	
Turoctocog alfa	
Erwachsene	264 477,72 – 639 882,36 €
12 bis unter 18 Jahre	189 658,56 – 488 938,32 €
6 bis unter 12 Jahre	150 944,04 – 300 583,92 €
unter 6 Jahre	76 123,32 – 150 944,04 €
Octocog alfa	
Erwachsene	273 656,98 – 825 921,09 €
12 bis unter 18 Jahre	195 308,58 – 597 507,81 €
6 bis unter 12 Jahre	118 085,02 – 360 297,72 €
unter 6 Jahre	76 752,64 – 228 729,87 €
Moroctocog alfa	
Erwachsene	242 399,36 – 721 076,73 €
12 bis unter 18 Jahre	172 997,22 – 515 928,24 €
6 bis unter 12 Jahre	104 613,78 – 310 781,58 €
unter 6 Jahre	69 402,14 – 156 920,67 €

¹⁸ Die Preisangaben ergeben sich aus den Preisen der Präparate: Berigto[®], Haematel[®], Optivate[®], Voncento, Octanate, Faktor VIII SDH Intensiv, Haemofin[®], Wiate und Immunate Stim plus. Für das Präparat Fanhd[®] gibt es keine Preisangaben in der Lauer-Taxe.



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII	
Erwachsene	194 611,96 – 733 453,02 €
12 bis unter 18 Jahre	138 848,20 – 524 135,79 €
6 bis unter 12 Jahre	84 208,06 – 314 818,56 €
unter 6 Jahre	59 479,88 – 209 317,23 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 7. Mai 2015 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. Mai 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. Oktober 2014 ein Dossier zum Wirkstoff Simoctocog alfa eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. Februar 2015 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie" wird analog der Tragenden Gründe eingefügt

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

Anwendungsgebiet:

Simoctocog alfa (Nuwiq®) ist angezeigt zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).

Nuwiq® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substituierungspflichtige Hämophiliepatienten handelt.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate.

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Simoctocog alfa - Gemei...

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/148/>

Sie sind hier:

- ♦ [Startseite](#) /
- ♦ [Informationsarchiv](#) /
- ♦ [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- ♦ [Simoctocog alfa](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Simoctocog alfa

Steckbrief

- ♦ **Wirkstoff:** Simoctocog alfa
- ♦ **Handelsname:** Nuwiq®
- ♦ **Therapeutisches Gebiet:** Hämophilie A (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe)
- ♦ **Pharmazeutischer Unternehmer:** Octapharma GmbH

Fristen

- ♦ **Beginn des Verfahrens:** 15.11.2014
- ♦ **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.02.2015
- ♦ **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 09.03.2015
- ♦ **Beschlussfassung:** Anfang Mai 2015
- ♦ **Verfahrenstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Für die Nutzenbewertung werden die nach der Verfahrensordnung des G-BA 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Satz 5 VerfO als erforderlich bezeichneten angeforderten Angaben vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2014-11-15-D-140)

- ♦ **Modul 1 (616.1 kB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-705/2014-10-28_Modul1_Simoctocog-alfa.pdf)
- ♦ **Modul 2 (506.6 kB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-706/2014-10-24_Modul2_Simoctocog-alfa.pdf)
- ♦ **Modul 3 (1.8 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-707/2014-10-28_Modul3_Simoctocog-alfa.pdf)
- ♦ **Modul 4 (5.4 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-708/2014-10-28_Modul4_Simoctocog-alfa.pdf)
- ♦ **Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO (464.6 kB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-709/2014-11-15-D140_Simoctocog-alfa_Unterlage-nach-5Kapitel-%C2%A717-Abs1-VerfO.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(517.7 kB, PDF\)](#)

[\) \(https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-148/2014-11-15-D-140_Informationen-zweckmaessige-Vergleichstherapie_Simoctocog-alfa.pdf\)](https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-148/2014-11-15-D-140_Informationen-zweckmaessige-Vergleichstherapie_Simoctocog-alfa.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Simoctocog alfa (Nuwiq®)

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

Nuwiq® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substituierungspflichtige Hämophiliepatienten handelt.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate.

Stand der Information: Juni 2014

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.02.2015 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(407.5 kB, PDF\)](#)

http://www.g-ba.de/downloads/92-975-710/2015-02-11_A14-41_Simoctocog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 09.03.2015
- Mündliche Anhörung: 24.03.2015

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Simoctocog alfa - 2014-11-15-D-140*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](#)

http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 82 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **09.03.2015** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>)) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Simoctocog alfa - 2014-11-15-D-140* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs. 4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 24.03.2015 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 16.03.2015 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Mai 2015). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 24.03.2015 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Simoctocog alfa

Stand: 09.03.2015

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Octapharm GmbH	05.03.2015
Dr. U. Scholz, Zentrum für Blutgerinnungsstörungen, Vorsitz BDDH (Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen)	06.03.2015
DGHO und GTH	09.03.2015
Bayer Health Care Pharmaceuticals, Bayer Vital GmbH	05.03.2015
CSL Behring GmbH	06.03.2015
Baxter Deutschland GmbH	09.03.2015
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	09.03.2015
Verband forschender Arzneimittel e.V. (vfa)	09.03.2015

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Octapharm GmbH	Dr. Norbert Müller Michael Moll Bärbel Helmich Dr. Siegurd Knaub
Bayer Health Care Pharmaceuticals, Bayer Vital GmbH	Dr. Melita Dietze Dr. Charalabos-Markos Dintsios
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onko- logie (DGHO) und Hämo-philiezentrum Vivantes-Klinikum Berlin-Friedrichshain (GTH)	Dr. Robert Klamroth Dr. Bernhardt Wörmann
Baxter Deutschland GmbH	Dr. Anja Reichert Birte Klimaschewski
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	Bibiane Schulz-Bosse Dr. Matthias Wilken
Verband forschender Arzneimittel e.V. (vfa)	Dr. Andrej Rasch Dr. Sebastian Werner

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Octapharm						
Michael Müller	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Dr. Norbert Müller	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Dr. Sigurd Knaub	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bärbel Helmich	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)						
Bibiane Schulte-Bosse	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Dr. Matthias Wilken	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Baxter Deutschland GmbH						
Dr. Anja Reichert	ja	--	--	--	--	nein
Birte Klimaschweski	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bayer Health Care Pharmaceuticals, Bayer Vital GmbH						
Dr. Melita Dietze	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Dr. Charalabos-Markos Dintsios	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Verband forschender Arzneimittel e.V. (vfa)						
Dr. Andrej Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Dr. Sebastian Werner	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme von Octapharma GmbH

Datum	05. März 2015
Stellungnahme zu	Simoctocog alfa (Nuwiq®)
Stellungnahme von	Octapharma GmbH

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Es handelt sich bei Nuwiq® um ein Präparat zur Behandlung der Hämophilie A, einem Anwendungsgebiet, das vor allem aufgrund der Seltenheit der Erkrankung besondere Herausforderungen für eine Zusatznutzenbewertung aufweist. Simoctocog alfa, der Wirkstoff von Nuwiq® wird im Gegensatz zu allen anderen in Europa zugelassenen Faktor-VIII-Produkten in einer humanen Zelllinie hergestellt. Der beanspruchte Zusatznutzen bezieht sich auf die Sicherheit und die Verträglichkeit. Die Wirksamkeit und die Pathogensicherheit von Simoctocog alfa entsprechen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Octocog alfa. Für diese Bereiche wird kein Zusatznutzen beansprucht, die Wirksamkeit der untersuchten Faktor-VIII-Präparate ist äquivalent. Am 16.02.2015 hat das IQWiG seine Bewertung des Nutzendossiers für Nuwiq® (Simoctocog alfa) veröffentlicht und die vorgelegte Evidenz nicht bewertet. Diese grundlegende Entscheidung halten wir für falsch. Gründe dafür legen wir im Detail im Abschnitt „Stellungnahme zu spezifischen Aspekten“ dar. Die wesentlichen Punkte werden bereits an dieser Stelle („Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten“) zusammengefasst. <u>Bewertungsbericht des IQWiG</u> Die Gründe für das Vorgehen des IQWiG waren: 1. die Ablehnung der Bewertung auf Basis der best verfügbaren Evidenz und 2. die Kritik an der Informationsbeschaffung für die zweckmäßige	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vergleichstherapie (Octocog alfa). <u>Stellungnahme zu den Kritikpunkten des IQWiG</u> 1. Bewertung auf Basis der best verfügbaren Evidenz Das IQWiG lehnt die Bewertung auf Basis der best verfügbaren Evidenz mit der Begründung ab, dass RCTs bei seltenen Erkrankungen grundsätzlich möglich und auch zu fordern sind. Eine inhaltliche Bewertung der Argumentation des pU fand nicht statt. <u>Stellungnahme des pU</u> Die grundsätzliche Durchführbarkeit von RCTs bei seltenen Erkrankungen wird vom pU nicht in Frage gestellt. Der pU argumentiert, dass die Durchführung von RCTs in der speziellen Fragestellung (Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit unter den Rahmenbedingungen „begrenzte Zeit, geringe Patientenzahl“) nicht möglich und damit die Forderung unangemessen ist. Die grundsätzliche Durchführbarkeit von Studien wird durch das IQWiG begründet, indem Beispiele für durchgeführte RCTs mit Hämophiliepräparaten angeführt werden. Das Studienthema selbst wird allerdings nicht diskutiert (für eine ausführliche Diskussion s. Punkte 5-8 in der Stellungnahme zu spezifischen Aspekten). <u>Stellungnahme des pU</u> Keines der genannten Beispiele ist geeignet als Nachweis für die Angemessenheit der Forderung zur Durchführung von Studien in der o.g. Fragestellung. Dies ergibt sich aus der Analyse der Studienthemen (Wirksamkeit, veraltete Produktgeneration, Gruppenvergleich)	Zu 1 Für einen direkten Vergleich von Simoctocog alfa mit Octocog alfa legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der Studien GENA-01 und GENA-09 vor. Beide Pharmakokinetik-Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Simoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA u.a. aufgrund der kurzen Studiendauer (Einmalgabe) nicht geeignet. Die Leitlinie der European Medicines Agency (EMA) zur Planung und Durchführung von Zulassungsstudien für rekombinante bzw. aus Humanplasma gewonnene Gerinnungsfaktor-Präparate fordern für die langfristige Prophylaxe eine Mindestbehandlungsdauer von 6 Monaten mit der Prüfsubstanz.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(für eine ausführliche Diskussion s. Punkt 8 in der Stellungnahme zu spezifischen Aspekten). 2. Informationsbeschaffung für Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Octocog alfa) Das IQWiG bewertet die vorgelegten Daten als „nicht verwertbar“ mit der Begründung, dass die „Vollständigkeit des Studienpools“ zu Octocog alfa nicht gewährleistet sein könne, da eine Suche in Literaturdatenbanken und Studienregistern nicht stattgefunden hat, wie dies „laut Dossievorlage gefordert“ sei [1]. Das IQWiG bezieht sich mit diesen Aussagen auf folgende Anforderungen in der Dossievorlage: „Für [...] weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.“ [2] <u>Stellungnahme des pU</u> Das IQWiG interpretiert diese Vorgabe für Abschnitt 4.3.2.3 nun so, dass ausnahmslos alle Daten, die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, auf Basis einer bibliografischen Literaturrecherche erhalten werden müssen. Dies geht aus der Dossievorlage jedoch so nicht hervor. Gemäß Dossievorlage ist für „weitere Unterlagen“ nur dann eine bibliografische Literaturrecherche durchzuführen, wenn „auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird“. Das heißt, für die Fälle, in denen a) auf Basis von unkontrollierten einarmigen Studien ein	Zu 2 Zur Ableitung eines Zusatznutzens stellt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse zu Simoctocog alfa den Ergebnissen der Präparate der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Kogenate®, Helixate®NexGen, Advate sowie Recombinate Antihämophilie Faktor) deskriptiv tabellarisch gegenüber. Die Ergebnisse hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf den in Fachinformationen und in öffentlich verfügbaren Unterlagen der Zulassungsbehörde veröffentlichten Studiendaten. Eine systematische Recherche zur Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte vom pharmazeutischen Unternehmer nicht, weder hinsichtlich einer bibliographischen Literaturrecherche noch hinsichtlich einer Suche in Studienregistern. Gemäß den Anforderungen an das Dossier (Kapitel 5 § 9 Absatz 6 VerfO) sind vom pharmazeutischen Unternehmer alle verfügbaren Ergebnisse von klinischen Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu übermitteln. Die Dossievorlage für Modul 4 (Kapitel 5 Anlage II Modul 4 Abschnitt 4.2.3 Informationsbeschaffung i.V.m Abschnitt 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung - weitere Untersuchungen) sieht entsprechend eine Recherche auch für weitere Untersuchungen vor, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet werden soll. Dies gilt sowohl für die bibliographische Recherche (Abschnitt 4.2.3.2) als auch für die Suche in Studienregistern (Abschnitt 4.2.3.3). Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommene Bewertung der Daten zur zweckmäßigen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
vergleichbarer Nutzen demonstriert werden soll (kein „dramatischer Effekt“), b) nicht Studien, sondern andere legitimierte Quellen (z.B. Fachinformationen) für eine Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen werden, gibt es im Umkehrschluss eine solche Vorgabe nicht. Im Dossier des pU zu Simoctocog alfa wurde im Abschnitt 4.3.2.3 eine bibliografische Literaturrecherche zu Simoctocog alfa-Studien durchgeführt, die nicht bemängelt wurde (s. Tabelle 1, Spalte 2). Des Weiteren wurde für die Wirksamkeit untersucht, ob ein vergleichbarer Nutzen vorliegt (Tabelle 1, Fall a, Spalte 3). Für den Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit wurden Summenparameter gegenübergestellt, die umfassend ausschließlich in der Quelle „Fachinformation“ zu finden sind und nicht in den Einzelstudien (Tabelle 1, Fall b, Spalte 3). Tabelle 1: Durchgeführte Recherchen im Nutzendossier zu Simoctocog alfa <table><tr><th>Kapitel</th><th>Simoctocog alfa: Bibliografische Literaturrecherche durchgeführt?</th><th>Vergleichstherapie Octocog alfa Bibliografische Literaturrecherche durchgeführt?</th></tr><tr><td>4.3.2.3 Wirksamkeit</td><td>Ja</td><td>Nein [Fall a: vergleichbarer Nutzen]</td></tr></table>	Kapitel	Simoctocog alfa: Bibliografische Literaturrecherche durchgeführt?	Vergleichstherapie Octocog alfa Bibliografische Literaturrecherche durchgeführt?	4.3.2.3 Wirksamkeit	Ja	Nein [Fall a: vergleichbarer Nutzen]	Vergleichstherapie auf einer unvollständigen Datenlage beruht und damit nicht der bestverfügbaren Evidenz entspricht. Die im Rahmen der inhaltlichen Prüfung des Dossiers festgestellte Unvollständigkeit der Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie steht einer Bewertungen der vom pharmazeutischen Unternehmer dargelegten Daten entgegen, stellt jedoch nicht die vom Unterausschuss Arzneimittel am 9. Dezember festgestellte formale Vollständigkeit des Dossiers in Frage (siehe 5. Kapitel §11 Abs.2 Satz 4 VerfO G-BA). Fazit: Der pharmazeutische Unternehmer legt keine vergleichenden, ausreichend interpretierbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor. Der G-BA betrachtet die dargelegten Ergebnisse insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Nutzen und Schaden von Simoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten zu können.
Kapitel	Simoctocog alfa: Bibliografische Literaturrecherche durchgeführt?	Vergleichstherapie Octocog alfa Bibliografische Literaturrecherche durchgeführt?					
4.3.2.3 Wirksamkeit	Ja	Nein [Fall a: vergleichbarer Nutzen]					

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
4.3.2.3 Sicherheit	Ja	Nein [Fall b: Andere Informationsquelle (Fachinformationen), um Sicherheit und Verträglichkeit auf Basis Summenparameter zu vergleichen]	
Das Dossier wurde durch den G-BA einer formalen Vollständigkeitsprüfung nach § 11 Abs. 2 Satz 2 und 3 unterzogen: „²Legt der pharmazeutische Unternehmer das Dossier drei Wochen vor dem jeweiligen Zeitpunkt beim Gemeinsamen Bundesausschuss vor, führt die Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers durch. ³Ist das Dossier unvollständig, teilt die Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses dem pharmazeutischen Unternehmer in der Regel innerhalb von zwei Wochen mit, welche zusätzlichen Angaben erforderlich sind.“ [2] Im Rahmen dieser Prüfung ist das Fehlen von Recherchen nicht bemängelt worden. Auch eine Nachforderung von Recherchen nach Prüfung entsprechend § 17 Abs. 1 Satz 5-6 ist nicht erfolgt [2]. Damit ist die formale Vollständigkeit der Datengrundlage für die Nutzenbewertung bereits durch den G-BA bestätigt. Eine mangelnde inhaltliche Vollständigkeit der Daten wird vom IQWiG durch die angebliche Nichtberücksichtigung einer Studie (Valentino et al. [3]) „bewiesen“. Diese Studie ist in den vorgelegten Daten (Fachinformation Advate®) jedoch berücksichtigt. Der Nachweis, dass relevante Daten fehlen, wurde nicht erbracht.			

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die vom Hersteller vorgelegten Daten entsprechen darüber hinaus den gemäß AM-NutzenV zur Nutzenbewertung von neuen Wirkstoffen vorzulegenden Daten. (Für eine ausführliche Darstellung s. Punkte 9-12 der Stellungnahme zu spezifischen Aspekten) <u>Fazit</u> Der G-BA wird aufgefordert, die vorgelegten Daten zu bewerten oder das IQWiG mit einer inhaltlichen Bewertung der im Dossier vorgelegten Daten zu beauftragen und dann auf Basis aller vorliegenden Informationen über den Zusatznutzen von Nuwiq® zu entscheiden.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das IQWiG geht im Detail auf verschiedene Themen ein, die im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme kommentiert werden: • Studiendauer (Punkte 1-4) • Bewertung auf Basis der best verfügbaren Evidenz (Punkte 5-8) • Vollständigkeit der Datengrundlage (Punkte 9-12) • Beschreibung des Zusatznutzens (Punkte 13 und 14) • Sonstige Kommentare zur Methodik (Punkt 15) • Epidemiologie (Punkte 16-18) • Kostendarstellung (Punkte 19-22)	
Punkt 1 S.4	IQWiG-Bewertungsbericht, S. 4: „Der pU identifiziert für das zu bewertende Arzneimittel 5 einarmige Studien. Alle 5 Studien untersuchen die Wirksamkeit und Sicherheit von Simoctocog alfa bei vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A unterschiedlicher Altersgruppen und in unterschiedlichen Behandlungsregimen (Prophylaxe bzw. anlassbezogene Behandlung). Die Studiendauer betrug bei 4	

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Studien mindestens 6 Monate, bei der fünften Studie handelte es sich um eine Extensionsstudie der oben beschriebenen Studie GENA-09, die zu einem fixen Datum beendet wurde.“ Stellungnahme des pU: Bei der fünften Studie, GENA-04, betrug die Studiendauer zwischen 6 und 18 Monaten (1 drop out).	
Punkt 2 S.7, S.4	IQWiG-Bewertungsbericht, S. 7: „Diese beiden Pharmakokinetik-Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Simoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA aufgrund der kurzen Studiendauer (Einmalgabe) nicht geeignet.“ Stellungnahme des pU: Da die Teile 1 der Studien GENA-01 und GENA-09 (cross-over mit Kogenate) nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen worden sind, ist diese Bewertung nicht nachvollziehbar. Die Teile 1 der Studien GENA-01 und GENA-09 wurden durchgeführt um zu zeigen, dass die Pharmakokinetik zwischen Simoctocog alfa und dem Komparator vergleichbar ist. Die Pharmakokinetikdaten sind die wichtigsten Surrogatendpunkte für die Wirksamkeit von Faktor-VIII-Produkten [4]. Dieser Nach-	Der Einwand zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	weis der vergleichbaren Wirksamkeit konnte erbracht werden.	
Punkt 3 S.7	IQWiG-Bewertungsbericht, S. 7: „Guidelines der European Medicines Agency (EMA) zur Planung und Durchführung von Zulassungsstudien für rekombinante bzw. aus Humanplasma gewonnene Gerinnungsfaktor-Präparate fordern für die langfristige Prophylaxe eine Mindestbehandlungsdauer von 6 Monaten mit der Prüfsubstanz [6]. Da Simoctocog alfa für die Prophylaxe von Blutungen und damit eine langfristige Anwendung zugelassen ist, ist eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten erforderlich, um eine blutgerinnungssteigernde Wirkung und einen möglichen Effekt auf patientenrelevante Endpunkte (z. B. Zahl der Blutungsepisoden) sicher beurteilen zu können. Sofern anlassbezogene Behandlungen bzw. die Wirksamkeit bei akuten Blutungen untersucht werden, kann laut EMA alternativ eine Mindeststudiendauer von 50 Expositionstagen herangezogen werden [6]. Dies ist aber in den vorliegenden Studien nicht der Fall (prophylaktische Gabe zur Untersuchung der Pharmakokinetik) und zudem wäre auch für diese Behandlungssituation die Mindestexposition nicht erfüllt. Damit liegen keine relevanten direkt vergleichenden Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Simoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Im Übrigen leitet auch der pU aus diesen beiden Studien keinen Vorteil von Simoctocog alfa im Vergleich zu Octocog alfa ab“	

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Stellungnahme des pU: Die Formulierung suggeriert, dass die Zulassungsstudien, die zu Simoctocog alfa durchgeführt worden sind, nicht den Anforderungen der EMA-Leitlinie entsprechen würden. Dies ist falsch. Alle durchgeführten Studien entsprechen den Vorgaben der EMA: „The design of the submitted pivotal clinical trials investigating the efficacy (GENA-01, GENA-08 and GENA-03) of <i>Human-cl rhFVIII</i> follows the requirements of the guideline for rFVIII products (EMA/CHMP/BPWP/144533/2009)“ [5]. Die Untersuchung der Pharmakokinetik (PK) erfolgte gemäß der EMA-Leitlinie [4]. Es konnte nachgewiesen werden, dass das PK-Profil von Simoctocog alfa dem von Octocog alfa vergleichbar ist. Entsprechend der Leitlinie wurde weiterhin die Wirksamkeit über mindestens 50 Expositionstage und zur Bewertung der Prophylaxe über mindestens 6 Monate geprüft [4]. Leitlinienkonform konnte die Wirksamkeit von Simoctocog alfa sowohl bei der Bedarfsbehandlung als auch bei der Prophylaxe gezeigt werden.	Die Leitlinie der European Medicines Agency (EMA) zur Planung und Durchführung von Zulassungsstudien für rekombinante bzw. aus Humanplasma gewonnene Gerinnungsfaktor-Präparate fordern für die langfristige Prophylaxe eine Mindestbehandlungsdauer von 6 Monaten mit der Prüfsubstanz⁴. Da Simoctocog alfa für die Prophylaxe von Blutungen und damit eine langfristige Anwendung zugelassen ist, ist eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten erforderlich, um eine blutgerinnungssteigernde Wirkung und einen möglichen Effekt auf patientenrelevante Endpunkte (z. B. Zahl der Blutungsepisoden) beurteilen zu können. Die Ausführungen beziehen sich auf das Nichtvorliegen von <u>vergleichenden Daten</u> zur Bewertung des Zusatznutzens über den in der EMA-Leitlinie vorgesehen Behandlungszeitraum von 6 Monaten. Die der Zulassung zugrunde liegende Nachweisführung der Wirksamkeit über den oben genannten Zeitraum ist nicht Gegenstand der Ausführungen. Im Übrigen wird der Einwand zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Punkt 4 S.10	IQWiG-Bewertungsbericht, S. 10: „Der pU legt keine Mindeststudiendauer fest. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. [...] Da Simoctocog alfa für die Prophylaxe von Blutungen und damit eine langfristige Anwendung zugelassen ist, ist hierfür eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten erforderlich, um eine blutgerinnungssteigernde Wirkung und einen möglichen Effekt auf patientenrelevante Endpunkte (z. B. Zahl der Blutungsepisoden) sicher beurteilen zu können.“ (IQWiG-Bewertungsbericht, S. 10) „Für die Beurteilung der anlassbezogenen Behandlung sind zudem gemäß EMA-Guideline ebenfalls Kriterien zur Studiendauer von mindestens 50 Expositionstagen zu berücksichtigen [6]. Sofern Studien ausschließlich die Behandlung akuter Blutungen bzw. eine anlassbezogene Behandlung untersuchen, wäre dieses Kriterium alternativ heranzuziehen.“ Stellungnahme des pU: Nicht alle Endpunkte, die in klinischen Studien erhoben werden, erfordern die gleiche Beobachtungsdauer, um eine valide Aussage daraus ableiten zu können. Aus diesem Grund ist es nicht immer sinnvoll, bereits bei der Definition von Ein- und Ausschlussgründen in dieser Hinsicht zu stark einzuschränken. Diese Problematik wird vom IQWiG selbst in seinem Methodenpapier folgendermaßen auf den Punkt gebracht:	Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	„Da sowohl Nutzen als auch Schaden über die Zeit unterschiedlich verteilt sein können, ist bei Langzeittherapien eine aussagekräftige Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden nur bei Vorliegen von Studien mit einer entsprechend langen Beobachtungsdauer hinreichend sicher möglich. Einzelne Aspekte des Nutzens bzw. Schadens können aber durchaus in kürzeren Studien betrachtet werden.“ [6] Der pU folgt in seinem Dossier den oben zitierten Aussagen des IQWiG zu allgemeinen Methoden. Für die Bewertung der Wirksamkeit der Prophylaxe sind mindestens 6 Monate notwendig, die Pharmakokinetik kann jedoch in kürzeren Studien untersucht werden. Dieser besonderen Situation (verschiedene Fragestellungen und Endpunkte, die unterschiedliche Mindeststudiendauern verlangen) wurde im Dossier Rechnung getragen, indem keine pauschale Einschränkung auf eine Studiendauer vorgenommen wurde: „Es erfolgt keine Einschränkung hinsichtlich der Studiendauer. Vergleichbare Pharmakokinetik lässt sich über relativ kurze Zeiträume belegen, für andere Endpunkte sind längere Studiendauern für ein valides Ergebnis notwendig. Die geeignete Studiendauer ist im vorliegenden Anwendungsgebiet dementsprechend stark abhängig von den betrachteten Endpunkten. Aus diesen	

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gründen wird bei der Informationsbeschaffung keine Einschränkung in Bezug auf die Studiendauer vorgenommen, eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch eine nicht optimale Studiendauer muss dann gegebenenfalls bei der Auswertung der betroffenen Endpunkte diskutiert werden.“ (Dossier-Modul 4, S. 41) [7] Das Vorgehen ist der Komplexität der Fragestellung angemessen und ist in Übereinstimmung mit den eigenen Vorgaben des IQWiG.	
Punkt 5 S.13	IQWiG-Bewertungsbericht, S. 13: „Auch der Argumentation des pU in Modul 4 (Abschnitte 4.3.0 und 4.5.2), dass die Durchführung von Studien höchster Evidenzstufe unmöglich sei und daher Nachweise der best verfügbaren Evidenzstufe einzureichen seien, wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.2.9.2).“ Stellungnahme des pU: Bei der Vorlage der best verfügbaren Evidenz ist darzulegen, dass es „unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern“ [8]. Beide Aspekte „unmöglich“ oder „unangemessen“ wurden bei der Argumentation des pU berücksichtigt, durch das IQWiG wird jedoch lediglich	

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auf den Aspekt der „Unmöglichkeit“ geprüft. Diese Überprüfung erfolgte zudem nicht sachgerecht und unter Berücksichtigung der vom pU zu beantwortenden medizinischen Fragestellungen. Dies wird bei der Kommentierung des Abschnitts 2.7.2.9.2 des IQWiG-Berichts, auf den hier verwiesen wird, im Detail erläutert.	
Punkt 6 S.15	IQWiG-Bewertungsbericht, S. 15: „Es lässt sich keine wissenschaftliche Begründung für eine unterschiedliche Herangehensweise bei der Bewertung von medizinischen Interventionen für seltene und nicht seltene Erkrankungen ableiten. Zudem gibt es Möglichkeiten zur Anpassung des Studiendesigns und des methodischen Vorgehens, die der Besonderheit seltener Erkrankungen Rechnung tragen.“ Stellungnahme des pU: Das IQWiG suggeriert, der pU habe die grundsätzliche Durchführbarkeit von RCTs bei seltenen Erkrankungen in Frage gestellt. Das ist definitiv nicht der Fall und entspricht auch nicht der Argumentation im Nutzendossier.	Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.
Punkt 7 S.15	IQWiG-Bewertungsbericht, S. 15: „In einer Analyse von 85 Arzneimitteln mit europäischer Orphan-Drug-Designation und europäischer Marktzulassung von 2001 bis 2013 basierte bei 59 Arzneimitteln (69 %) die Zulassung auf	

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	RCTs.“ Stellungnahme des pU: Der IQWiG-Bericht (Rapid Report) „Bewertung und Auswertung von Studien bei seltenen Erkrankungen“ [9] bewertet Zulassungsstudien von Orphan Drugs, Studien, die durchgeführt wurden, um Wirksamkeit und Sicherheit der Wirkstoffe nachzuweisen. Unter den Arzneimitteln für seltene Erkrankungen, die im Rahmen des Berichts bewertet wurden, findet sich kein Präparat, das zur Behandlung der Hämophilie A eingesetzt wird. Die in dem Rapid Report genannten europäischen Marktzulassungen wurden u. a. auf Grundlage der folgenden EMA-Leitlinie erteilt: „Guideline on Clinical Trials in Small Populations“ [10]. In dieser Leitlinie weist die EMA auf die Sonderstellung von Substitutionstherapien am Beispiel der Gerinnungsfaktoren VIII und IX hin: „Regulatory requirements for licensing „substitution products“ (notably recombinant products) may deviate from those for other compounds provided that symptoms related to the deficiency are clearly understood and that the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the product are well documented in clinical studies. See for example the note for guidance on the clinical investigation of recombinant factor VIII and IX products (CPMP	Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	BPWG 1561/99).“ [10] Ferner stellt die EMA fest, dass nicht pauschal RCTs verlangt werden dürfen, sondern im Einzelfall abgewogen werden muss: „We have to consider the tradeoff between relatively small amounts of high quality evidence (for example, small randomized trials) and relatively larger amounts of lower quality evidence (for example, large uncontrolled case series). This will always have to be judged on a case-by-case basis.“ [10] Zusammenfassend stellt die EMA fest, dass klinisch relevante/interpretierbare Ergebnisse wichtiger sind als die statistische Aussagekraft einer Untersuchung: „The need for statistical efficiency should be weighed against the need for clinically relevant/interpretable results, the latter being the most important“ [10] Die EMA-Leitlinie „Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products“ [10] steht nicht nur im Einklang mit der EMA-Leitlinie zu klinischen Prüfungen bei kleinen Patientengruppen, sondern sie ist dort explizit als Grundlage für die Konzeption von Zulassungsstudien im Sonderfall der Faktor-VIII-Substitutionstherapie genannt.	
Punkt 8	IQWiG-Bewertungsbericht, S.15:	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.15	„Auch zur Erkrankung Hämophilie wurden und werden schon RCTs durchgeführt [16-19], sodass es auch hier möglich ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen, insbesondere zu einem direkten Vergleich aktiver Substanzen.“ Stellungnahme des pU: Der pU hat keine Zweifel an der Existenz von RCTs zur Erkrankung Hämophilie A geäußert. Einzelne Studien, z. B. Manco-Johnson et al. 2013 [11], wurden auch im Dossier des Herstellers zitiert. Sämtliche vom IQWiG angeführten Beispiele sind nicht geeignet, um die Argumentation des pU zu widerlegen, da in jedem Fall eine andere Fragestellung untersucht wird. a) <u>Powell et al., 2012; „Efficacy and safety of prophylaxis with once-weekly BAY79-4980 compared with thrice-weekly rFVIII-FS in haemophilia A patients“ [12]</u> Die Studie war nicht darauf angelegt, das Risiko für die Bildung inhibitorischer Antikörper nachzuweisen. Hier ging es um eine andere medizinische Fragestellung, nämlich darum, die Wirksamkeit unterschiedlicher Prophylaxeschemata mit zwei unterschiedlichen Formulierungen eines rekombinanten Gerinnungsfaktors VIII zu vergleichen. Damit spielten für die Studienpla-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nung inklusive Fallzahlplanung Faktoren eine Rolle, die nicht auf eine zu planende „Inhibitor-Studie“ übertragbar sind. Die Studie wurde frühzeitig beendet (nur 143 von 250 geplanten PTP-Patienten randomisiert), da das Studienziel (= keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen) nicht erreicht wurde. <u>b) Peerlinck et al. 1993: „A higher than expected incidence of factor VIII inhibitors in multitransfused haemophilia A patients treated with an intermediate purity pasteurized factor VIII concentrate.“ [13]</u> In der bereits 1990 durchgeführten Studie wird bei vorbehandelten Patienten von einer Inhibitorenquote von 10 % (5 von 50 Patienten mit schwerer Hämophilie) berichtet. Eine solch hohe Inzidenz ist mit modernen rekombinanten FVIII-Präparaten bei weitem nicht zu erwarten. Schon 2003 stufte die FDA eine Inhibitorrate von 2 von 80 Patienten als klinisch inakzeptabel ein: “But if two patients, out of 80, developed an inhibitor, then the true inhibitor incidence – that is the upper bound of confidence interval – may be as high as 8.47, we felt, and we judged it clinically unacceptable.” [14] Das Beispiel ist also nicht geeignet, um die sinnvolle Durchführbarkeit einer Studie zu dieser Fragestellung zu belegen.	

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>c) Manco-Johnson et al. 2013: „Randomized, Controlled, Parallel-Group Trial of Routine Prophylaxis Versus On-Demand Treatment with rFVIII-FS in Adults With Severe Hemophilia A (SPINART) [11]</u> Diese Studie untersucht die Häufigkeit von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A bei standard-prophylaktischer Behandlung auf der einen Seite im Vergleich mit Bedarfsbehandlung („on-demand“) auf der anderen Seite bei bereits vorbehandelten Patienten (PTP). Bei dieser Fragestellung kann man von großen Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen ausgehen. Für die Fallzahlplanung wurde entsprechend für die Gruppe mit Bedarfsbehandlung eine Anzahl von 30 Blutungen/Jahr angenommen, für die Prophylaxe-Gruppe 6 Blutungen/Jahr. Daraus resultierte eine notwendige Fallzahl von 40 Patienten pro Behandlungsarm, um statistisch signifikante Unterschiede zu zeigen. In Übereinstimmung mit dem Studienprotokoll wurde die Studie mit 84 Patienten durchgeführt, was ausreichend war, um einen statistisch hochsignifikanten Unterschied nachzuweisen (27,9 Blutungen/Jahr versus 0 Blutungen/Jahr). Die Untersuchung sehr viel seltener auftretender Ereignisse und/oder mit geringeren Unterschieden in den Behandlungsarmen erfordern dagegen um ein Vielfaches größere Patienten-	

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zahlen. <u>d) Fondazione Angelo Bianchi Bonomi, ongoing: „Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers (SIPPET)“ [15, 16]</u> Zum jetzigen Zeitpunkt lässt sich zu dieser Studie keine Aussage machen, da bisher überhaupt keine Ergebnisse vorliegen und veröffentlicht sind.	
Punkt 9 S.3, 7	Anmerkung: IQWiG-Bewertungsbericht, S.3: „Der pU legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Simoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.“ IQWiG-Bewertungsbericht, S.7: „Zur Ableitung eines Zusatznutzens stellt der pU in Modul 4 (Abschnitt 4.3.2.3.5) die Ergebnisse dieser Studien mit Simoctocog alfa Ergebnissen aus Zulassungsstudien der zweckmäßigen Vergleichstherapie Octocog alfa deskriptiv gegenüber. Dabei greift der pU ausschließlich auf Fachinformationen und öffentlich verfügbare Unterlagen der Zulassungsbehörden zurück. Der pU führt zur Identifizierung der Studien mit Octocog alfa keine systematische Informationsbeschaffung durch, wie sie laut Dossiervorlage gefordert ist. Damit kann nicht sichergestellt werden, dass der Studienpool zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vollständig ist.“ Stellungnahme des pU: Der pU legt relevante Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Simoctocog alfa vor. Die vorgelegten Daten entsprechen der Dossievorlage und den Anforderungen der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung. Die Daten sind formal vollständig. <u>Informationsbeschaffung – Übereinstimmung mit der Dossievorlage</u> Das IQWiG bezieht sich mit seinem Kommentar auf folgende Anforderungen in der Dossievorlage: „Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.“ [2] Das IQWiG interpretiert diese Vorgabe nun so, dass ausnahmslos alle Daten, die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, auf Basis einer bibliografischen Literaturrecher-	Gemäß den Anforderungen an das Dossier (Kapitel 5 § 9 Absatz 6 Verfo) sind vom pharmazeutischen Unternehmer alle verfügbaren Ergebnisse von klinischen Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu übermitteln. Die Dossievorlage für Modul 4 (Kapitel 5 Anlage II Modul 4 Abschnitt 4.2.3 Informationsbeschaffung i.V.m Abschnitt 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung - weitere Untersuchungen) sieht entsprechend eine Recherche auch für weitere Untersuchungen vor, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet werden soll. Dies gilt sowohl für die bibliographische Recherche (Abschnitt 4.2.3.2) als auch für die Suche in Studienregistern (Abschnitt 4.2.3.3). Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommene Bewertung der Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf einer unvollständigen Datenlage beruht und damit nicht der bestverfügbaren Evidenz entspricht.

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	che erhalten werden müssen. Dies geht aus der Dossievorlage jedoch so nicht hervor. Für die Fälle, in denen a) auf Basis von unkontrollierten einarmigen Studien ein vergleichbarer Nutzen demonstriert werden soll (kein „dramatischer Effekt“), b) nicht Studien, sondern andere legitimierte Quellen (z.B. Fachinformationen, Leitlinien) für eine Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen werden, gibt es im Umkehrschluss eine solche Vorgabe nicht und eine Recherche nach Studien ist auch nicht durchzuführen. Tabelle 2 zeigt, dass alle Anforderungen der Dossievorlage durch den pU umgesetzt worden sind, das Dossier ist formal vollständig. Tabelle 2: Erfüllung der Anforderungen zur Informationsbeschaffung im Dossier <table><tr><th>Ab-schnitt</th><th>Inhalt/Aussage</th><th>Forderung nach einer bibliographischen Literaturrecherche?</th><th>Forderung erfüllt?</th></tr><tr><td>4.3.1</td><td>Daten aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel</td><td>Ja</td><td>Ja</td></tr></table>	Ab-schnitt	Inhalt/Aussage	Forderung nach einer bibliographischen Literaturrecherche?	Forderung erfüllt?	4.3.1	Daten aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	Ja	Ja	
Ab-schnitt	Inhalt/Aussage	Forderung nach einer bibliographischen Literaturrecherche?	Forderung erfüllt?							
4.3.1	Daten aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	Ja	Ja							

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile		Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	4.3.2.1	Indirekte Vergleiche		Nicht relevant für die Nutzenbewertung von Simocog alfa	-	
	4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien		Nicht relevant für die Nutzenbewertung von Simocog alfa	-	
	4.3.2.3	Weitere Unterlagen	Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens	Ja	Ja	
			Studien, die nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden	Nein	Ja	
			Andere Unterlagen	Nein	Ja	
	Die im Rahmen des Dossiers durchgeführten systematischen Recherchen wurden durch das IQWiG nicht bemängelt.					

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Eingereichte Unterlagen – Übereinstimmung mit der AM-NutzenV</u> Die vorgelegten Daten entsprechen den Anforderungen der AM-NutzenV (§ 5 Abs. 3): „(3) ¹Für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die die Voraussetzungen nach Absatz 2 nicht erfüllen, wird ein Zusatznutzen für das jeweilige zugelassene Anwendungsgebiet nachgewiesen im Vergleich zu der nach § 6 bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie auf der Grundlage von Unterlagen zum Nutzen des Arzneimittels in den zugelassenen Anwendungsgebieten. ²Basis sind die arzneimittelrechtliche Zulassung, die behördlich genehmigten Produktinformationen sowie Bekanntmachungen von Zulassungsbehörden und die Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin. ³Für die erstmalige Bewertung nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch zum Zeitpunkt der Markteinführung sind für die Bewertung des Arzneimittels mit neuen Wirkstoffen grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen. ⁴Reichen die Zulassungsstudien nicht aus, kann der Gemeinsame Bundesausschuss weitere Nachweise verlangen. ⁵Sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern, sind Nachweise der best verfügbaren Evidenzstufe einzureichen.“ [8]	

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Informationsbeschaffung - Fazit</u> Es findet sich weder in der Dossievorlage noch in der AM-NutzenV eine eindeutige Vorgabe, welche Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zusätzlich zu den geforderten Unterlagen herangezogen werden dürfen/müssen. Der Hersteller hat mit Fachinformationen und Dokumenten der Bewertungsbehörden eine Datengrundlage gewählt, die einen höheren Evidenzgrad darstellt als Einzelstudien. Das IQWiG fordert also im Rahmen seiner Bewertung eine Recherche, die weder in der Dossievorlage noch in der AM-NutzenV gefordert ist.	
Punkt 10 S. 4	IQWiG-Bewertungsbericht, S. 4: „Die vom pU als weitere Untersuchungen vorgelegten Unterlagen sind [...] nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Simoctocog alfa zu machen“ Stellungnahme des pU: <u>Internationale Standards der evidenzbasierten Medizin (Abbildung in der Dossievorlage)</u> In dem Bewertungsbericht des IQWiG wird die Relevanz der vorgelegten Daten grundsätzlich in Abrede gestellt. Mit dieser Bewertung löst sich das IQWiG von der Idee einer frühen Nutzenbewertung und den Vorgaben in Dossievorlage und AM-	Zur Ableitung eines Zusatznutzens stellt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse zu Simoctocog alfa den Ergebnissen der Präparate der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Kogenate®, Helixate®NexGen, Advate sowie Recombinate Antihämo-philie Faktor) deskriptiv tabellarisch gegenüber. Die Ergebnisse hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf den in Fachinformationen und in öffentlich verfügbaren Unterlagen der Zulassungsbehörde veröffentlichten Studiendaten. Eine systematische Recherche zur Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte vom pharmazeutischen Unternehmer nicht, weder hinsichtlich einer bibliographischen Literaturrecherche noch hinsichtlich einer Suche in Studienregistern.

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	NutzenV und bewertet das Dossier in seiner Gänze wie ein systematisches Review. Entsprechend dem „Cochrane Handbook for Systematic Reviews“ [17] beinhaltet der Prozess des Erstellens eines solchen Reviews folgende Schritte: • Definition einer Fragestellung und Festlegung klar definierter Ein- und Ausschlusskriterien • Eine explizite, reproduzierbare Methodik • Eine systematische Recherche, die versucht, alle Studien, die die Einschlusskriterien erfüllen, zu identifizieren • Eine Bewertung der eingeschlossenen Studien (inklusive Verzerrungspotential) und • Eine systematische Präsentation und Synthese der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien Diese allgemeingültigen Verfahren und Prozessschritte zur Evidenzbewertung nach Kriterien der evidenzbasierten Medizin sind in der Strukturierung der Dossievorlage abgebildet. Die Evidenz zu Simoctocog alfa wurde entsprechend dieser Vorgaben dargestellt und bewertet. <u>Internationale Standards der evidenzbasierten Medizin (Abbildung in den Fachinformationen)</u> Wenn bereits systematische Reviews oder vergleichbare zu-	Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen erfolgt der Nachweis eines Zusatznutzens indikationsspezifisch <u>im Vergleich</u> zu der nach Kapitel 5. § 6 der VerO des G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Vorrangig sind für den Nachweis des Zusatznutzens randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen, deren Methodik internationalen Standards und der evidenzbasierten Medizin entspricht und die an Populationen oder unter Bedingungen durchgeführt sind, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind sowie gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Kapitel 5 § 6 der VerO des G-BA durchgeführt wurden. Sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen, sind mit besonderer Begründung des pharmazeutischen Unternehmers Nachweise der best verfügbaren Evidenzstufe einzureichen. Darüber hinaus hat er darzulegen, inwieweit die von ihm als best verfügbar eingereichte Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens geeignet ist. Die Anerkennung des Zusatznutzens auf Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe bedarf jedoch umso mehr einer Begründung, je weiter von der Evidenzstufe I abgewichen wird (vgl. § 5 Abs. 3 AM-NutzenV i.V.m. Kapitel 5 § 5 Abs. 3 Satz 3

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sammenfassende Evidenz vorliegt, die die vorhandenen Daten auf wissenschaftliche, systematische Art bewertet und zusammengefasst hat, gibt es keinen Grund, diese nicht heranzuziehen. Für die Erstellung der Fachinformationen werden alle relevanten Studien wissenschaftlich bewertet. Diese Bewertung erfolgt im Rahmen der Zulassung durch die zuständigen Behörden, d. h. es werden unabhängige Experten für die wissenschaftliche Bewertung herangezogen, die keine Interessenskonflikte zugunsten eines Herstellers haben. Fachinformationen sind demnach Dokumente eines hohen Evidenzgrades, die grundsätzlich für die Bewertung relevant sind (weitere Dokumente der Zulassungsbehörden wurden zusätzlich herangezogen, weil dort die Daten und Details des Bewertungsprozesses in der Regel ausführlicher und transparenter dargestellt sind).	bis 5).

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	Abbildung: Systematische Reviews und Fachinformationen – Vergleich der Evidenz <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Informationsbeschaffung und Bewertung</th></tr> <tr> <th>Prozess- schritte</th><th>Erstellung eines systematischen Reviews entsprechend Cochrane-Handbuch</th><th>Erstellung und Pflege von Fachinformationen</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Informations- beschaffung</td><td> Definition Fragestellung Ein und Ausschlusskriterien Explizite, reproduzierbare Methodik Systematische Recherche zur Identifizierung aller Studien innerhalb der Einschlusskriterien ↓ </td><td> Relevante Studien werden vom Zulassungsinhaber identifiziert Daten werden der Behörde eingereicht/übermittelt ↓ </td></tr> <tr> <td>Informations- bewertung</td><td> Bewertung der eingeschlossenen Studien (inklusive Verzerrungspotential) durch den Auswerter ↓ </td><td> Bewertung der relevanten Studien durch die Zulassungsbehörde ↓ </td></tr> <tr> <td>Präsentation</td><td> Systematische Präsentation und Synthese der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien in einer Publikation </td><td> Synthese der Ergebnisse in der Fachinformation (Details teilweise im EPAR veröffentlicht) </td></tr> <tr> <td colspan="3"> Fazit: Systematische Reviews als auch Fachinformationen basieren auf vergleichbaren Prozessschritten. Die einzelnen Schritte der Informationsbeschaffung auf der einen Seite und der Bewertung auf der anderen Seite unterscheiden sich zwar, beides sind aber systematische Zusammenfassungen von Einzelstudien, die einen hohen Evidenzgrad haben. </td></tr> </tbody> </table>	Informationsbeschaffung und Bewertung			Prozess- schritte	Erstellung eines systematischen Reviews entsprechend Cochrane-Handbuch	Erstellung und Pflege von Fachinformationen	Informations- beschaffung	Definition Fragestellung Ein und Ausschlusskriterien Explizite, reproduzierbare Methodik Systematische Recherche zur Identifizierung aller Studien innerhalb der Einschlusskriterien ↓	Relevante Studien werden vom Zulassungsinhaber identifiziert Daten werden der Behörde eingereicht/übermittelt ↓	Informations- bewertung	Bewertung der eingeschlossenen Studien (inklusive Verzerrungspotential) durch den Auswerter ↓	Bewertung der relevanten Studien durch die Zulassungsbehörde ↓	Präsentation	Systematische Präsentation und Synthese der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien in einer Publikation	Synthese der Ergebnisse in der Fachinformation (Details teilweise im EPAR veröffentlicht)	Fazit: Systematische Reviews als auch Fachinformationen basieren auf vergleichbaren Prozessschritten. Die einzelnen Schritte der Informationsbeschaffung auf der einen Seite und der Bewertung auf der anderen Seite unterscheiden sich zwar, beides sind aber systematische Zusammenfassungen von Einzelstudien, die einen hohen Evidenzgrad haben.			
Informationsbeschaffung und Bewertung																				
Prozess- schritte	Erstellung eines systematischen Reviews entsprechend Cochrane-Handbuch	Erstellung und Pflege von Fachinformationen																		
Informations- beschaffung	Definition Fragestellung Ein und Ausschlusskriterien Explizite, reproduzierbare Methodik Systematische Recherche zur Identifizierung aller Studien innerhalb der Einschlusskriterien ↓	Relevante Studien werden vom Zulassungsinhaber identifiziert Daten werden der Behörde eingereicht/übermittelt ↓																		
Informations- bewertung	Bewertung der eingeschlossenen Studien (inklusive Verzerrungspotential) durch den Auswerter ↓	Bewertung der relevanten Studien durch die Zulassungsbehörde ↓																		
Präsentation	Systematische Präsentation und Synthese der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien in einer Publikation	Synthese der Ergebnisse in der Fachinformation (Details teilweise im EPAR veröffentlicht)																		
Fazit: Systematische Reviews als auch Fachinformationen basieren auf vergleichbaren Prozessschritten. Die einzelnen Schritte der Informationsbeschaffung auf der einen Seite und der Bewertung auf der anderen Seite unterscheiden sich zwar, beides sind aber systematische Zusammenfassungen von Einzelstudien, die einen hohen Evidenzgrad haben.																				

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Informationen aus den Fachinformationen zur Bewertung der Wirksamkeit</u> Auf Basis der herangezogenen Informationen wurde gezeigt, dass die Wirksamkeit von Simoctocog alfa mit der Wirksamkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Octocog alfa vergleichbar ist. Ein Zusatznutzen im Bereich der Wirksamkeit wird nicht gefordert. Es ist selbstverständlich, dass sich eine vergleichbare Wirksamkeit nicht in einem „dramatischen Effekt“ äußern kann. Die Durchführung weitergehender Recherchen ist für diese Fragestellung nicht angezeigt. Die vergleichbare Wirksamkeit von Simoctocog alfa (Nuwiq®) ist mit der Zulassungsentscheidung der EMA bestätigt. Auf Basis der Zulassungsstudien wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Nuwiq® bewertet und auf Basis dieser Bewertung wurden die Angaben in der Fachinformation angepasst. Dies führte zu äquivalenten Dosierungsempfehlungen wie in der CoreSPC für Faktor-VIII-Präparate und in den Fachinformationen anderer Präparate, z. B. der zweckmäßigen Vergleichstherapie, festgehalten. Damit wird die äquivalente Wirksamkeit bestätigt: „Efficacy has been analysed for prophylaxis, on-demand treatment, treatment of breakthrough BEs, and prophylaxis for surgical procedures. Study designs, selection and number of patients, assessment tools and results are in general adequate for	Gemäß den Anforderungen an das Dossier (Kapitel 5 § 9 Absatz 6 Verfo) sind vom pharmazeutischen Unternehmer alle verfügbaren Ergebnisse von klinischen Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu übermitteln. Die Dossievorlage für Modul 4 (Kapitel 5 Anlage II Modul 4 Abschnitt 4.2.3 Informationsbeschaffung i.V.m Abschnitt 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung - weitere Untersuchungen) sieht entsprechend eine Recherche auch für weitere Untersuchungen vor, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet werden soll. Dies gilt sowohl für die bibliographische Recherche (Abschnitt 4.2.3.2) als auch für die Suche in Studienregistern (Abschnitt 4.2.3.3). Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommene Bewertung der Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf einer unvollständigen Datenlage beruht und damit nicht der bestverfügbaren Evidenz entspricht.

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	supporting efficacy of Nuwiq. “ [5] Mit anderen Worten: Die Dosierungsempfehlung, die exakt den Dosierungsempfehlungen für die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht (s. CoreSPC [18] und Fachinformationen von Nuwiq® [19-22], Kogenate® [23-27], Helixate® [28-32], Advate® [33] und Recombinate® [34, 35]), reflektiert die Wirksamkeit von Simoctocog alfa adäquat. Dies ist Teil der Zulassungsentscheidung der EMA, der durch die Nutzenbewertung von Simoctocog alfa nicht widersprochen werden darf (AM-NutzenV §7 Abs. 2 Satz 6): „Die Bewertung darf den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen.“ [8] <u>Informationen aus den Fachinformationen zur Bewertung der Sicherheit</u> Die gemeldeten Daten zur Sicherheit zeigen einen Vorteil von Simoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Gerade im Bereich der verfügbaren Angaben zu Verträglichkeit und Sicherheit stellt die Fachinformation die verlässlichste und vollständigste Wiedergabe der verfügbaren Information dar. Hier fließen neben Informationen aus publizierten Quellen auch regelmäßig und fortlaufend die Ergebnisse von	

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	Nebenwirkungsmeldungen im Rahmen des Spontanmeldewesens und von Anwendungsbeobachtungen ein. Nicht in klinischen Studien enthalten, sondern nur über die Fachinformation zu finden, sind z.B. die folgenden Sicherheitsinformationen zu Gegenanzeigen in der Vergleichstherapie „Octocog alfa“, die nicht in der Fachinformation von Simoctocog alfa stehen: <table><tr><th>Quelle</th><th>Aussage</th></tr><tr><td>Fachinformation zu Kogenate® [23-27]</td><td>4.3 Gegenanzeigen ...Bekannte Überempfindlichkeit gegen Maus- oder Hamsterproteine</td></tr><tr><td>Fachinformation zu Advate® [33]</td><td>4.3 Gegenanzeigen Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Maus- oder Hamsterproteine</td></tr><tr><td>Fachinformation zu Recombinate® AF [34, 35]</td><td>4.3 Gegenanzeigen ... Bekannte Allergie gegen Rinder-, Maus- oder Hamsterprotein</td></tr></table> Für Daten zur Sicherheit gibt es keine besseren Unterlagen als die Informationen der Zulassungsbehörden. Bei Vorliegen der	Quelle	Aussage	Fachinformation zu Kogenate® [23-27]	4.3 Gegenanzeigen ... Bekannte Überempfindlichkeit gegen Maus- oder Hamsterproteine	Fachinformation zu Advate® [33]	4.3 Gegenanzeigen Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Maus- oder Hamsterproteine	Fachinformation zu Recombinate® AF [34, 35]	4.3 Gegenanzeigen ... Bekannte Allergie gegen Rinder-, Maus- oder Hamsterprotein	
Quelle	Aussage									
Fachinformation zu Kogenate® [23-27]	4.3 Gegenanzeigen ... Bekannte Überempfindlichkeit gegen Maus- oder Hamsterproteine									
Fachinformation zu Advate® [33]	4.3 Gegenanzeigen Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Maus- oder Hamsterproteine									
Fachinformation zu Recombinate® AF [34, 35]	4.3 Gegenanzeigen ... Bekannte Allergie gegen Rinder-, Maus- oder Hamsterprotein									

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	besten Evidenz ist und kann nicht gefordert sein, zusätzlich weniger valide Daten zu recherchieren. Somit ist nicht nachvollziehbar, warum das IQWiG negiert, die Verträglichkeit und Sicherheit von Simoctocog alfa im Vergleich zu den Vergleichsprodukten aufgrund der vorgelegten systematischen Informationsrecherche der Fachinformationen bewerten zu können. <u>Aktualität der Daten</u> Die dargestellten Daten stellen somit eine valide und umfassende Datengrundlage dar, was durch das IQWiG auch nicht grundsätzlich in Frage gestellt wird. Die Eignung der Daten ist unstrittig, es sei denn, die Informationen wären nachweislich nicht aktuell. Das IQWiG geht in seiner Bewertung von genau diesem Umstand aus: „Dabei ist davon auszugehen, dass für bereits länger zugelassene Wirkstoffe auch über die Zulassung hinausgehende Studien vorliegen.“ (S. 12 des IQWiG-Bewertungsberichts). Dabei wird die Aktualität der Daten nicht korrekt bewertet. Dies wird im folgenden Punkt im Detail erläutert.	

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Punkt 11 S.7,8	IQWiG-Bewertungsbericht, S.7,8: „Damit kann nicht sichergestellt werden, dass der Studienpool zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vollständig ist. Eine orientierende Recherche identifizierte beispielsweise zusätzlich die Studie Valentino 2012 [11], in der verschiedene Therapieregime von Octocog alfa (Advate) über einen Zeitraum von insgesamt 18 Monaten untersucht wurden (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1). Die vom pU als weitere Untersuchungen vorgelegten Unterlagen sind deshalb nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Simoctocog alfa im Vergleich zu Octocog alfa zu machen.“ Stellungnahme des pU: Der pU hat in seinem Dossier Fach- und Gebrauchsinformationen sowie weitere Dokumente der Zulassungsbehörden herangezogen. Diese Daten sind aktuell und auch durch eine orientierende Recherche des IQWiG konnte nicht nachgewiesen werden, dass wesentliche Informationen fehlen. Nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) ist der Inhaber der Zulassung verpflichtet, die Fachinformation auf dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand zu halten: • „Der Inhaber der Zulassung ist verpflichtet, die Fachinformation auf dem aktuellen wissenschaftlichen	Gemäß den Anforderungen an das Dossier (Kapitel 5 § 9 Absatz 6 VerfO) sind vom pharmazeutischen Unternehmer alle verfügbaren Ergebnisse von klinischen Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu übermitteln. Die Dossievorlage für Modul 4 (Kapitel 5 Anlage II Modul 4 Abschnitt 4.2.3 Informationsbeschaffung i.V.m Abschnitt 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung - weitere Untersuchungen) sieht entsprechend eine Recherche auch für weitere Untersuchungen vor, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet werden soll. Dies gilt sowohl für die bibliographische Recherche (Abschnitt 4.2.3.2) als auch für die Suche in Studienregistern (Abschnitt 4.2.3.3). Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommene Bewertung der Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf einer unvollständigen Datenlage beruht und damit nicht der bestverfügbaren Evidenz entspricht.

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kenntnisstand zu halten“ (§ 11a des AMG [36]). • Nach § 29 Abs. 1a AMG hat der Inhaber der Zulassung der zuständigen Bundesoberbehörde „unverzüglich [...] alle anderen neuen Informationen mitzuteilen, die die Beurteilung des Nutzens und der Risiken des betreffenden Arzneimittels beeinflussen könnten. Zu diesen Informationen gehören bei Arzneimitteln, die zur Anwendung am Menschen bestimmt sind, sowohl positive als auch negative Ergebnisse von klinischen Prüfungen oder anderen Studien, die sich nicht nur auf die in der Zulassung genannten, sondern auf alle Indikationen und Bevölkerungsgruppen beziehen können, sowie Angaben über eine Anwendung des Arzneimittels, die über die Bestimmungen der Zulassung hinausgeht.“ [36] • Des Weiteren heißt es in § 29 Abs. 1f: „Der Inhaber der Zulassung ist bei Arzneimitteln, die zur Anwendung beim Menschen bestimmt sind, verpflichtet, die zuständige Bundesoberbehörde und die Europäische Arzneimittel-Agentur zu informieren, falls neue oder veränderte Risiken bestehen oder sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln geändert hat.“ [36] Die Fachinformation ist ein behördlich autorisiertes und öf-	

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	entlich verfügbares Dokument, das den aktuellen wissenschaftlichen Stand widerspiegelt. Anhand der Informationen zum Stand der Überarbeitung der Octocog-alfa-Präparate (Kogenate 02/2014; Helixate 02/2014; Advate 12/2013; Recombinate 07/2012) ist ersichtlich, dass diese Vorgabe auch in jüngster Zeit von den Zulassungsinhabern durch entsprechende Aktualisierungen befolgt wurde. In diesen Zusammenhang wird darauf hingewiesen, dass auch die vom IQWiG erwähnte Studie von Valentino et al. [3] sehr wohl in der Fachinformation von Advate berücksichtigt ist. Der Hersteller (Baxter) ist auch hier seiner Verpflichtung zur Pflege der klinischen Daten in der Fachinformation nachgekommen. Die Studie wurde 2011 zur Veröffentlichung akzeptiert. Die Daten finden sich sowohl in der aktuellen (Stand 07/2014) als auch in der im Nutzendossier zitierten Advate®-Fachinformation (12/2013) wieder. Die Daten sind somit - entgegen der Darstellung des IQWiG - im Rahmen einer systematischen Recherche (nämlich der Fachinformation) gefunden worden. Auszug aus der Fachinformation zu Advate® (in der Version mit Stand 12/2013, die im Nutzendossier zu Simoctocog alfa zitiert worden ist):	

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	„In Studie 060201 wurden zwei Langzeitprophylaxe-Behandlungsschemata bei 53 PTPs verglichen: ein individualisiertes PK-basiertes Dosierungsregime (innerhalb eines Bereich von 20 bis 80 I.E. des Faktors VIII pro kg Körpergewicht in Intervallen von 72 ± 6 Stunden, $n = 23$) mit einem standardmäßigen Prophylaxe-Dosierungsregime (20 bis 40 I.E./kg alle 48 ± 6 Stunden, $n = 30$). Das PK-basierte Dosierungsregime (entsprechend einer spezifischen Formel) war darauf ausgerichtet, Faktor VIII im 72-stündigen Intervall zwischen den Dosen auf Talspiegeln von $\geq 1\%$ zu halten. Die Daten aus dieser Studie zeigen, dass die zwei Prophylaxe-Dosierungsregime in Bezug auf die Senkung der Rate von Blutungen vergleichbar sind.“ [37] Der Text ist in der zum Zeitpunkt der Verfassung der IQWiG-Bewertung aktuellen Version der Fachinformation zu Advate® (Stand Juli 2014) unverändert [33]. Die Studie 060201 ist die Studie, die in der Veröffentlichung von Valentino et al. 2012 [3] beschrieben worden ist. Für den Fall, dass diese Zuordnung alleine auf Basis der Publikation und der Angaben in der Fachinformation unklar bleibt, sei auf den Eintrag im Studienregister clinicaltrials.gov verwiesen (NCT00243386), in dem sowohl die Studiennummer als auch die zugehörige Publikation benannt sind [38].	
Punkt	IQWiG-Bewertungsbericht, S. 11/12:	

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
12 S.11/12	„Der pU [...] stellt zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Daten aus Fachinformationen und von Zulassungsbehörden veröffentlichte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit dar. Die Datengrundlagen listet er tabellarisch auf, ohne die Schritte zur Identifikation dieser Datengrundlagen zu beschreiben.“ Stellungnahme des pU: Ergänzend zu den bereits kommentierten Punkten (Relevanz der vorgelegten Daten, Erfüllung der Forderungen der Dossier-Vorlage, Eignung Aktualität der Fachinformationen als Datengrundlage) wird hier durch das IQWiG ausgeführt, dass die Schritte zur Identifikation der Datengrundlage nicht im Detail beschrieben sind und dass die Aktualität der Fachinformationen damit in Frage zu stellen seien. Es ist korrekt, dass die Schritte zur Identifikation der Datengrundlagen nicht im Detail beschrieben sind. Eine solche Beschreibung ist jedoch auch nicht zwingend notwendig. Es handelt sich nicht um eine Recherche in einer Datenbank über eine bestimmte Suchoberfläche unter Verwendung verschiedener Schlagworte und einer Suchstrategie, die auf Spezifität und Sensitivität geprüft werden müssen. Alle Fertigarzneimittel, die die zweckmäßige Vergleichstherapie Octocog alfa als Wirkstoff enthalten (Kogenate®, Helixate NexGen®, Advate®, Recombina-	Gemäß den Anforderungen an das Dossier (Kapitel 5 § 9 Absatz 6 VerfO) sind vom pharmazeutischen Unternehmer alle verfügbaren Ergebnisse von klinischen Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu übermitteln. Die Dossievorlage für Modul 4 (Kapitel 5 Anlage II Modul 4 Abschnitt 4.2.3 Informationsbeschaffung i.V.m Abschnitt 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung - weitere Untersuchungen) sieht entsprechend eine Recherche auch für weitere Untersuchungen vor, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet werden soll. Dies gilt sowohl für die bibliographische Recherche (Abschnitt 4.2.3.2) als auch für die Suche in Studienregistern (Abschnitt 4.2.3.3).

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	te[®] AF), wurden auf den Internetseiten der Zulassungsbehörden bzw. www.fachinfo.de nachgeschlagen. Der Vollständigkeit halber sei das Vorgehen an dieser Stelle ergänzt: • Die Fachinformationen wurden auf der Seite www.fachinfo.de durch Eingabe des jeweiligen Präparatenamens gefunden. • Die Informationen der EMA wurden über deren Homepage identifiziert: http://www.ema.europa.eu/ema/ -> find medicine -> human medicines -> Auswahl des jeweiligen Produktes nach vorheriger Auswahl des richtigen Buchstabens (z. B. Kogenate[®] unter „K“) • Die Informationen der FDA wurden über deren Homepage identifiziert: http://www.fda.gov/ -> Vaccines, Blood & Biologics -> Blood&Blood Products -> Approved Products -> Licensed Biological Products with Supporting Documents -> Auswahl des Produktes von Interesse Der Einschätzung, dass die Schritte der Informationsbeschaffung an dieser Stelle detailliert hätten beschrieben werden müssen, um bewertet zu werden, kann nicht gefolgt werden.	
Punkt 13 S. 14	IQWiG-Bewertungsbericht, S. 14: „Des Weiteren sieht der pU einen Zusatznutzen von Simoctocog alfa durch den Herstellungsprozess begründet. Dieser führe zu	

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einer höheren Pathogensicherheit, wodurch sich ein Zusatznutzen in puncto Sicherheit und Verbesserung der Lebensqualität ergebe, da den Patienten ein sicheres Gefühl gegeben werden könne. Zudem führe die Produktion in einer humanen Zelllinie zu einer Vermeidung der Bildung von inhibitorischen Antikörpern. Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt. Der pU führt selbst an, dass für Simoctocog alfa derzeit noch keine Studienergebnisse zur Bildung inhibitorischer Antikörper vorliegen. Aus den theoretischen Überlegungen des pU zu möglichen Vorteilen aus dem Herstellungsprozess lässt sich ohne die Vorlage aussagekräftiger Daten kein Zusatznutzen ableiten.“ Stellungnahme des pU: Der pU führt selbst an, dass für Simoctocog alfa derzeit noch keine Studienergebnisse zur Bildung inhibitorischer Antikörper bei PUPs vorliegen. Es wird klargestellt, dass der pU sehr wohl Studienergebnisse zur Inhibitorbildung vorgelegt hat: Es liegen bereits Daten zur Inhibitorbildung bei der Teilpopulation der vorbehandelten Patienten (PTPs) vor, die zeigen, dass das immunogene Potential gering ist (Nutzendossier, Kapitel 4.1.5.2, Tabelle 4.4 [7]). Sobald auch Daten zu nicht-vorbehandelten Patienten (PUPs, Studie GENA-05) vorliegen, wird sich das immunogene Potential	Der pharmazeutische Unternehmer sieht aufgrund des Herstellungsverfahrens und der besonderen Struktur vom Simoctocog alfa Vorteile gegenüber Octocog alfa in Bezug auf die Bildung von inhibitorischen Antikörpern (Hemmkörpern). Der pharmazeutische Unternehmer legt hierzu jedoch keine vergleichenden, hinreichend valide interpretierbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor. Allein die theoretische Annahme einer geringeren Immunität durch Verwendung einer humanen Zelllinie zur Herstellung des rekombinanten Präparates ist nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens.

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auch für diese Patientengruppe abschätzen lassen. Zudem entspricht ist die Aussage des IQWiG, dass sich aus „theoretischen Überlegungen [...] ohne die Vorlage aussagekräftiger Daten kein Zusatznutzen ableiten“ lässt, nicht dem Nachweisrahmen gemäß AM-NutzenV, wonach folgende Evidenzstufen gelten: „1. I a systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib 2. I b randomisierte klinische Studien 3. II a systematische Übersichtsarbeiten der Evidenzstufe IIb 4. II b prospektiv vergleichende Kohortenstudien 5. III retrospektiv vergleichende Studien 6. IV Fallserien und andere nicht vergleichende Studien 7. V Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Konsensuskonferenzen und Berichte von Expertenkomitees.“ [8] Das bedeutet, dass alle Informationen, die einem der genannten Kriterien zuzuordnen sind, „geltende“ Evidenz darstellen, die auch zur Begründung eines Zusatznutzens herangezogen werden kann. Dazu gehört auch Evidenz der Stufe V.	
Punkt 14	IQWiG-Bewertungsbericht, S.15,16: „Der pU begründet in Modul 4 (Abschnitt 4.5.3) warum aus sei-	

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.15,16	ner Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Er argumentiert, dass die patientenrelevanten Vorteile der Endpunkte „Pathogensicherheit“ und „niedrigeres immunogenes Potential“ erst über Jahrzehnte der praktischen Anwendung zum Tragen kommen. So beschreibt er, dass für den Endpunkt Pathogensicherheit keine Ergebnisse aus klinischen Studien zu erwarten sind, da das Risiko in der Betrachtung eines definierten Zeitpunktes sehr gering sei. In Bezug auf den Endpunkt niedrigeres immunogenes Potenzial verweist der pU auf eine Studie mit nicht mit Faktor-VIII-Präparaten vorbehandelten Patienten, die voraussichtlich 2018 beendet sein wird und mit der sich das immunogene Potenzial von Simoctocog alfa abschätzen lasse, was zum derzeitigen Zeitpunkt noch nicht möglich sei. Der pU widerspricht mit dieser Argumentation seiner Darstellung des Zusatznutzens von Simoctocog alfa in Modul 4 (Abschnitt 4.4.2), wo er für den Endpunkt Bildung inhibitorischer Antikörper bei mit Faktor-VIII-Präparaten vorbehandelten Patienten anhand einer vergleichenden Gegenüberstellung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet, dessen Ausmaß er aber als beträchtlich benennt.“	

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Stellungnahme des pU: Das geringe immunogene Potential von Simoctocog alfa für vorbehandelte Patienten lässt sich aus den klinischen PTP-Studien ablesen. Es lässt sich noch nicht für die Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patienten (PUP) bewerten, da für diese Patientengruppe noch keine Ergebnisse aus klinischen Studien vorliegen. Weiterhin wird klargestellt, dass der pU den Zusatznutzen nicht alleine auf das geringe immunogene Potential gründet, sondern darauf, dass es sich um ein gut wirksames Faktor-VIII-Präparat handelt, das nach dem heutigen Stand des Wissens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gleich wirksam ist, sicher gegenüber Pathogenen ist und gleichzeitig eine bessere Verträglichkeit aufweist.	Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.
Punkt 15 S.8,10	IQWiG-Bewertungsbericht, S. 8: „2.6 Liste der eingeschlossenen Studien Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da die vom pU eingeschlossenen Studien aus den zuvor genannten Gründen zur Bestimmung des Zusatznutzens von Simoctocog alfa gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet sind.“ IQWiG-Bewertungsbericht, S. 10:	

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	„Des Weiteren ist anzumerken, dass der pU in der tabellari- schen Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien in Modul 4 (Abschnitt 4.2.3.2, Tabelle 4-6) entgegen seiner selbst formulier- ten Kriterien in Modul 4 (Abschnitt 4.2.3.1.3) keine Einschrän- kung auf einen Komparator vornimmt. Er begründet dies damit, dass bei der Studienselektion keine relevanten Informationen ausgeschlossen werden sollen. Diese Inkonsistenz des pU bei seinen Angaben bleibt jedoch ohne Konsequenz für die Bewer- tung, da beide Festlegungen eine vollständige Recherche der relevanten Studien ermöglichen.“ Stellungnahme des pU: Der pU stimmt dem IQWiG zu, dass die Formulierung an dieser Stelle etwas unscharf ist und damit widersprüchlich anmutet. Das Vorgehen ist jedoch sinnvoll und stringent und soll an die- ser Stelle noch einmal klargestellt werden. Für die Recherche an sich wurde keine Einschränkung auf ei- nen Komparator vorgenommen, eben aus dem Grund, dass Komparatorstudien im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht üblich sind und keine Evidenz durch eine zu stark eingeschränk- te Suchstrategie ausgeschlossen werden sollte. Die so erhalte- ne Trefferliste wurde bei der Studienselektion dann sowohl auf direkt vergleichende Studien mit dem Komparator als auch ein-	Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	armige Studien nur mit dem zu bewertenden Arzneimittel überprüft.	
Punkt 16 S. 24	IQWiG-Bewertungsbericht, S. 24: „Die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation sowie deren Aufteilung in Altersgruppen sind insgesamt in der Größenordnung plausibel. Allerdings ist das Vorgehen zur Ermittlung der Größe der GKV-Zielpopulation nicht in allen Schritten nachvollziehbar. Auch fehlt die Aufteilung der Zielpopulation nach Schweregraden.“ Stellungnahme des pU: Bei der Darstellung der Jahrestherapiekosten wurde nicht nach Schweregraden differenziert, da es sich um eine individuelle Therapie handelt. „Substitutionspflichtige“ Hämophilie-A-Patienten können Patienten jeden Schweregrades sein. Die Kostendarstellung wurde vereinfachend nur unter Einbeziehung der Langzeitprophylaxe vorgenommen. Die Annahme, dass es sich ausschließlich um schwere Fälle handeln muss, kann jedoch nicht ohne weiteres getroffen werden. Je nach individueller Blutungsneigung kann auch bei Patienten mit moderater Hämophilie A eine Langzeitprophylaxe angezeigt sein. Eine Differenzierung dieser Patientengruppen ist anhand der vorliegenden Daten nicht möglich.	Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Der Verbrauch an Faktor-VIII-Präparaten bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Hämophilie A richtet sich nach dem jeweiligen Bedarf und ist patientenindividuell verschieden. Aus diesem Grund kann der Verbrauch der patientenindividuellen Bedarfstherapie nicht bestimmt werden. Es wird der theoretische Jahresverbrauch an Simoctocog alfa sowie der Wirkstoffe (Faktor-VIII-Präparate) der zweckmäßigen Vergleichstherapie der zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A benötigt wird, dargestellt. Der Verbrauch wird gemäß der jeweiligen Fachinformationen pro

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Darüber hinaus setzt das IQWiG Bedarfstherapie lediglich für leichte und mittelschwere Fälle an, lässt aber außer Acht, dass auch bei schweren Fällen im Bedarfsfall trotz Prophylaxe eine zusätzliche Therapie notwendig ist, so dass die Trennung in Bedarfstherapie für leichte und mittelschwere Fälle und Prophylaxe für schwere Fälle nicht die Realität abbildet.	Injektion für die relevanten Altersgruppen (< 6 Jahre, 6 bis unter 12 Jahre, 12 bis unter 18 Jahre und Erwachsene) berechnet. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht eines männlichen Erwachsenen von 84,3 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“ ⁹ angenommen. Für das zugrundeliegende Durchschnittsgewicht (kg) in der jeweiligen männlichen Altersgruppen unter 18 Jahren wurde der Mittelwert der Altersgruppe verwendet: 12 bis unter 18 Jahre: 61,7 kg; 6 bis unter 12 Jahre: 32,4 kg; unter 6 Jahre: 15 kg..
Punkt 17 S. 19	IQWiG-Bewertungsbericht, S. 19: „Die Abschätzung des Anteils der Patienten mit inhibitorischen Antikörpern, die der pU über hohe entstehende Kosten begründet hat, berücksichtigt nicht, dass auch bei Patienten ohne inhibitorische Antikörper hohe Kosten, beispielsweise durch mehrmalige Verletzungen oder chirurgische Eingriffe, entstehen können. Daher handelt es sich bei den Angaben des pU vermutlich um eine Überschätzung. Auf Basis der DHR-Daten von 2010 [23] ergibt sich ein Anteil der Patienten mit inhibitorischen Antikörpern von 5,1 % Kinder und Jugendliche sowie 2,3 % erwachsene Patienten mit Hämophilie A (insgesamt 3,3 %). Da nicht alle Hämophilie-Zentren Angaben zu den behandelten Patienten	

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	an das DHR gemeldet haben, ist auch diese Angabe mit Unsicherheit behaftet.“ Stellungnahme des pU: Das Dossier des pU ist an dieser Stelle falsch zitiert. Der Anteil der Patienten mit Inhibitoren ist nicht über Patienten mit hohen Kosten begründet mit 10 % angegeben. Im Dossier heißt es: „Wahrscheinlich handelt es sich bei einem Großteil dieser Patienten um Inhibitorpatienten, bei denen die Standard-Therapie mit Faktor-VIII-Präparaten nicht mehr wirkt“ [39], eine Formulierung, die nicht ausschließt, dass in der Gruppe der teureren Patienten auch andere Patienten enthalten sein können. Der Anteil der Inhibitorpatienten wird an keiner Stelle des Dossiers basierend auf den zitierten Daten auf 10 % geschätzt.	Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.
Punkt 18 S. 19	IQWiG-Bewertungsbericht, S. 19: „Bei den relevanten HMGs des Morbi-RSA [24] wird ein relativ striktes Aufgreifkriterium nach Behandlungstagen („Sonderfall BT“) angelegt. Auch fehlt die Berechnung des Anteils der Patienten mit Hämophilie A, da die betrachteten HMGs Patienten mit Hämophilie A und B beinhalten.“	Der G-BA legt die vom IQWiG in der Dossierbewertung (A14-41) angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde. Die Hämophilie A ist ein chromosomal-rezessiv erblicher Gerinnungsdefekt und betrifft das männliche Geschlecht. Die Inzidenz der Hämophilie A liegt bei einem betroffenen männlichen Neugeborenen auf 5 000-10 000 Geburten⁵. Für die geschätzte Anzahl der Patienten der Zielpopulation wird die Prävalenzrate von

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Stellungnahme des pU: Der Anteil der Patienten mit Hämophilie B wurde durch den Hersteller adäquat berücksichtigt. Die Kritik des IQWiG an dieser Stelle ist unverständlich. Das IQWiG selbst hält die Angaben des pU zur Inzidenz der Erkrankung für plausibel. Bei der Betrachtung der Inzidenz wurde im Dossier tatsächlich auf die Differenzierung zwischen Hämophilie A und Hämophilie B verzichtet. Bei der Analyse der Morbi-RSA-Daten für die Gesamtprävalenz wurde eine solche Differenzierung jedoch vorgenommen: „Unter der Annahme, dass für eine Einschätzung der Prävalenz die Anteile der Patienten mit Hämorrhagischer Diathese durch Vermehrung von Antikörpern gegen Faktor VIII und Patienten mit von-Willebrand-Jürgens-Syndrom in der HMG035 vernachlässigbar sind [...] und die Hämophilie A ca. 85 % [...] der Hämophilie-Erkrankten entspricht, ergeben die Daten aus dem MorbiRSA unter Berücksichtigung der Grundlagenbescheide I–III des Jahre 2014 eine Gesamtzahl von 7.357 Hämophilie-A-Patienten in Deutschland [57-59]. Dieser Wert befindet sich leicht über dem oberen Ende der angegebenen Spanne von 5.000 bis 7.300 Patienten ist jedoch überschätzt, da noch andere Krankheiten als Hämophilie A enthalten sind. Damit stützen	9,21 Patienten pro 100 000 männliche Einwohner zugrunde gelegt (DHR-Daten des Jahres 2010₆). Bei einer Bevölkerungszahl von 40 112 400 männlichen Einwohner (Statistisches Bundesamt 2010₇) entspricht dies einer Gesamtzahl von 3694 Patienten in Deutschland. Es wird ein Anteil der GKV-Patienten von 86 % angenommen, sodass eine Zielpopulation von 3192 Patienten gegeben ist. Der obere Wert der Spanne berechnet sich aus Daten des morbiditätsadjustierten Risikostrukturausgleichs₈.

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die Angaben des MorbiRSA die auf den Prävalenzangaben des Orphanet beruhenden Schätzungen.“ (S. 45 von Modul 3 des von Octapharma vorgelegten Dossiers) Die Abschätzung der Größe der Zielpopulation (substitutionspflichtige Hämophilie-A-Patienten) basierte auf den Angaben des Deutschen Hämophilie-Registers (DHR). Daten aus dem MorbiRSA sind hier nur für eine Überprüfung der Plausibilität der Größenordnung angegeben. Für diese Überprüfung ist eine Differenzierung nach Hämophilie A und B nicht angezeigt.	
Punkt 19 S. 21,24	IQWiG-Bewertungsbericht, S. 21,24: „Bei den rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten Simoctocog alfa, Octocog alfa (Advate, Kogenate, Helixate NexGen, Recombinate Antihämophilie Faktor) und Moroctocog alfa (ReFacto AF) fließen nur die maximalen Behandlungstage pro Jahr in die Berechnungen ein.“ „Die Berechnung der Jahrestherapiekosten ist nicht in allen Schritten nachvollziehbar. Die für Simoctocog alfa angegebenen Kosten entsprechen nicht dem Stand der Lauer-Taxe und die Behandlungstage und Dosierungsempfehlungen gemäß Fachinformation werden nicht vollständig korrekt berücksichtigt. Bei der Kostenberechnung wird die Annahme, dass kein Rabatt nach § 130a SGB V abzuziehen ist, nicht durchgängig umgesetzt und es werden nicht alle verfügbaren Packungsgrößen berücksich-	

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tigt. Die Kosten wurden deshalb basierend auf den Angaben der Fachinformationen [20,25-27,32-44] sowie unter Anwendung der AMPreisV neu berechnet. Es ergeben sich überwiegend geringere Jahrestherapiekosten.“ (IQWiG-Bewertungsbericht, S. 24) Stellungnahme des pU: Octapharma hat am 04.12.2014 dem G-BA ein Corrigendum zugesandt, welches die korrigierten Werte (zu den Tabellen 3-33, 3-39 sowie 1-14 bis 1-18) enthält.	
Punkt 20 S. 21	IQWiG-Bewertungsbericht, S. 21: „Verwurf wird bei der Berechnung berücksichtigt, wobei bei Wilate [49] die Packungsgrößen 450 und 900 IE unberücksichtigt bleiben.“ Stellungnahme des pU: Wilate 450 und Wilate 900 werden seit längerem nicht mehr vertrieben und wurden zum 15.01.2015 in der Lauer-Taxe (AB-DA-Artikelstamm) außer Vertrieb (a. V.) gesetzt [40, 41].	

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Punkt 21 S.22	IQWiG-Bewertungsbericht, S.22: „Der pU berechnet die Kosten mit Ausnahme von Octocog alfa (Advate) und dem humanplasmatischen Präparat Optivate ohne Abzug von Rabatten nach § 130a“ Stellungnahme des pU: Es ist richtig, dass die Kosten ohne Abzug von Rabatten nach § 130a SGB V dargestellt wurden. Dies entspricht den Angaben der Lauertaxe, auf die auch der G-BA bei seinen Bewertungen zurückgreift. In der Lauertaxe sind für die verschiedenen Präparate Werte unterschiedlicher Stufen der Preishierarchie der AMPreisV, aber kein Apothekenabgabepreises gemeldet. Außerdem sind für keines der Präparate Rabatte nach § 130a SGB V gemeldet. Daher wurden sie auch bei der Kostenkalkulation nicht berücksichtigt und die Kosten pro Packung so durchgehend gemäß den Angaben der Lauertaxe ohne Abzug von Rabatten nach § 130a SGB V bestimmt. Auch für Advate® wurde diesem Vorgehen gefolgt.	Faktor VIII-Präparate können von den Preisspannen und Preisen der Apotheken gemäß § 1 Absatz 3 Nr. 3 und 6 Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) ausgenommen werden, wenn sie über die öffentliche Apotheke hinaus an Krankenhäuser und Hämophiliezentren direkt vertrieben werden. Sofern gemäß Lauertaxe ein Apothekeneinkaufspreis (AEK) verfügbar war, wurde der im Beschluss dargestellte Apothekenabgabepreis auf Basis der §§ 2 und 3 AMPreisV in Verbindung mit § 78 Absatz 3 Satz 1 AMG wie folgt gebildet: – Apothekenzuschlag: 3% des Apothekeneinkaufspreises + 8,35 € + 0,16 € – Apothekenabgabepreis: AEK + Apothekenzuschlag + Umsatzsteuer von 19% Bei den Präparaten, bei denen kein Apothekeneinkaufspreis bzw. ein Klinik-Einkaufspreis verfügbar war, das Arzneimittel

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		gemäß Lauer aber über den Großhandel verfügbar ist, wurde der Apothekeneinkaufspreis auf der Basis des Herstellerabgabepreises (HAP) zuzüglich der zulässigen Großhandelsaufschläge ermittelt. Bei einer Abgabe der Arzneimittel über eine Apotheke, fallen die Rabatte nach § 130 SGB V sowie nach § 130 a SGB V an und wurde dementsprechend im Beschluss berücksichtigt.
Punkt 22 S. 23	IQWiG-Bewertungsbericht, S. 23: „Die Jahrestherapiekosten wurden unter Berücksichtigung folgender Faktoren neu berechnet: Berücksichtigung der minimalen und maximalen Verbrauchsangaben und Behandlungstage pro Jahr laut Fachinformationen [20,25-27,32-44] für die verschiedenen Altersgruppen, Berechnung auf Basis mittlerer Gewichtsangaben pro Altersgruppe (siehe Abschnitt 3.2.2), Berechnung der Kosten auf Basis der Informationen aus der Lauer-Taxe (Stand: 15.11.2014) sowie der AMPPreisV, Abzug des Apothekenrabatts und der Rabatte nach § 130a, Berücksichtigung von Verwurf sowie keine Berücksichtigung von zusätzlichen GKV-Leistungen. Tabelle 5 stellt die errechneten Jahrestherapiekosten für Simoctocog alfa den Angaben des pU gegenüber. Die Angaben für die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind Tabelle 8 in Abschnitt 5.4 zu entnehmen. Es ergeben sich überwiegend geringere Jahrestherapiekosten.“	

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Stellungnahme des pU: Das IQWiG berechnet den Verbrauch anhand eines Mittelwert-Gewichtes für jede Altersklasse und begründet sein Vorgehen mit der späteren besseren Vergleichbarkeit des Verfahrens mit dem Nutzenbewertungsverfahren von Turoctocog alfa. Novo Nordisk entschied sich wahrscheinlich aus pragmatischen Gründen für dieses Vorgehen, sowohl das IQWiG als auch der G-BA folgten dem Vorgehen. Die Modulvorgabe des G-BA fordert jedoch ein anderes Vorgehen. Tabelle 3-5 „Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (...)“ verlangt die Angabe des „Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (...)“. In diesem Zusammenhang sollen die Hersteller ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. (...) Dosierung je Kilogramm Körpergewicht) nehmen. Im Anwendungsgebiet von Turoctocog alfa und Simoctocog alfa ist die Dosierung nach Körpergewicht maßgeblich. Da die Altersgruppen, die hier zu unterscheiden sind, eine große Gewichtsspanne aufweisen, sind diese nach Modulvorlage auch zu berücksichtigen. So ist die Verwendung eines Mittelwertes in den drei Altersgruppen 0-<6 Lebensjahre, ≥6-<12 Lebensjahre und ≥12-<18 Lebensjahre nicht konform mit der Dossievorlage.	Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2015): Simoctocog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 16.02.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-710/2015-02-11_A14-41_Simoctocog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2008 (zuletzt geändert 19. Juni 2014)): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. [Zugriff: 19.05.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO_2014-06-19_iK-2014-11-19.pdf.
3. Valentino L. A., Mamonov V., Hellmann A., Quon D. V., Chybicka A., Schroth P., et al. (2012): A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. J Thromb Haemost; 10(3):359-67.
4. European Medicines Agency (EMA) (2011): Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products [Zugriff: 19.02.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109692.pdf.
5. European Medicines Agency (EMA) (2014): Assessment report (EPAR); Nuwiq; International non-proprietary name: SIMOCTOCOG ALFA; Procedure No. EMEA/H/C/002813/0000. [Zugriff: 20.02.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002813/WC500179342.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2013): Allgemeine Methoden (Version 4.1). [Zugriff: 19.02.2015]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
7. Octapharma (2014): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Simoctocog alfa (Nuwiq®); Modul 4. [Zugriff: 16.02.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-708/2014-10-28_Modul4_Simoctocog-alfa.pdf.
8. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2010 (zuletzt geändert 27.03.2014)): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). [Zugriff: 19.02.2015]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2014): Bewertung und Auswertung von Studien bei seltenen Erkrankungen (Rapid Report MB13-01). [Zugriff: 19.02.2015]. URL: https://www.iqwig.de/download/MB13-01_Rapid-Report_Studien-bei-seltenen-Erkrankungen.pdf.
10. European Medicines Agency (EMA) (2006): GUIDELINE ON CLINICAL TRIALS IN SMALL POPULATIONS. [Zugriff: 19.02.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003615.pdf.
11. Manco-Johnson M. J., Kempton C. L., Reding M. T., Lissitchkov T., Goranov S., Gercheva L., et al. (2013): Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). J Thromb Haemost; 11(6):1119-27.
12. Powell J., Martinowitz U., Windyga J., Di Minno G., Hellmann A., Pabinger I., et al. (2012): Efficacy and safety of prophylaxis with once-weekly BAY 79-4980 compared

- with thrice-weekly rFVIII-FS in haemophilia A patients. A randomised, active-controlled, double-blind study. *Thromb Haemost*; 108(5):913-22.
13. Peerlinck K., Arnout J., Gilles J. G., Saint-Remy J. M., Vermynen J. (1993): A higher than expected incidence of factor VIII inhibitors in multitransfused haemophilia A patients treated with an intermediate purity pasteurized factor VIII concentrate. *Thromb Haemost*; 69(2):115-8.
 14. Department of Health and Human Services (HHS) Food and Drug Administration (FDA), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), (2003): Workshop on Factor VIII Inhibitors. [Zugriff: 04.03.2015]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/NewsEvents/WorkshopsMeetingsConferences/TranscriptsMinutes/UCM054451.pdf>.
 15. Fondazione Angelo Bianchi Bonomi (2010): Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers (SIPPET), Studienregistereintrag bei clinicaltrials.gov. [Zugriff: 23.02.2015]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01064284?term=SIPPET&rank=1>.
 16. Mannucci P. M., Gringeri A., Peyvandi F., Santagostino E. (2007): Factor VIII products and inhibitor development: the SIPPET study (survey of inhibitors in plasma-product exposed toddlers). *Haemophilia*; 13 Suppl 5:65-8.
 17. Higgins JPT Green S (editors), The Cochrane Collaboration (2011): *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. [Zugriff: 05.08.2014]. URL: <http://handbook.cochrane.org/>.
 18. European Medicines Agency (EMA) (2012): Guideline on core SmPC for human plasma derived and recombinant coagulation factor VIII products. [Zugriff: 30.04.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128995.pdf.
 19. Octapharma (2014): Nuwiq 1000 I.E.; Fachinformation. Stand: 07/2014 [Zugriff: 25.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 20. Octapharma (2014): Nuwiq 2000 I.E.; Fachinformation. Stand: 07/2014 [Zugriff: 25.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 21. Octapharma (2014): Nuwiq 250 I.E.; Fachinformation. Stand: 07/2014 [Zugriff: 25.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 22. Octapharma (2014): Nuwiq 500 I.E.; Fachinformation. Stand: 07/2014 [Zugriff: 25.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 23. Bayer (2000): KOGENATE® Bayer 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 24. Bayer (2000): KOGENATE® Bayer 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 25. Bayer (2000): KOGENATE® Bayer 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 26. Bayer (2000): KOGENATE® Bayer 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

27. Bayer (2000): KOGENATE® Bayer 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. CSL_Behring (2000): Helixate® NexGen 250 I.E.; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
29. CSL_Behring (2000): Helixate® NexGen 500 I.E.; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. CSL_Behring (2000): Helixate® NexGen 1000 I.E.; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. CSL_Behring (2000): Helixate® NexGen 2000 I.E.; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. CSL_Behring (2000): Helixate® NexGen 3000 I.E.; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. Baxter (2004): ADVATE; Fachinformation. Stand: 07/2014 [Zugriff: 19.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
34. Baxter (1993): Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000; Fachinformation. Stand: 09/2014 [Zugriff: 04.03.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
35. Baxter (Keine Angabe): Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 250; Fachinformation. Stand: 04/2009 [Zugriff: 04.03.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
36. Bundesregierung (12.12.2005 (zuletzt geändert 17.12.2014)): Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG). [Zugriff: 19.02.2015]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/amg_1976/gesamt.pdf.
37. Baxter (2004): ADVATE; Fachinformation. Stand: 12/2013 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
38. Baxter Healthcare Cooperation (2005 (last verified 2012)): Studienregistereintrag clinicaltrials.gov: Prophylaxis Study of Recombinant Factor VIII Manufactured Protein-Free (rAHF-PFM) in Patients With Hemophilia A (NCT00243386). [Zugriff: 19.02.2015]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00243386?term=Advate+prophylaxis+study&rank=2>.
39. Octapharma (2014): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Simoctocog alfa (Nuwiq®); Modul 3. [Zugriff: 20.02.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-707/2014-10-28_Modul3_Simoctocog-alfa.pdf.
40. Octapharma (2015): ABDA-Artikelstamm; Eintrag bei pharmazie.com für Wilate 450. [Zugriff: 25.02.2015]. URL: www.pharmazie.com.
41. Octapharma (2015): ABDA-Artikelstamm; Eintrag bei pharmazie.com für Wilate 900. [Zugriff: 25.02.2015]. URL: www.pharmazie.com.

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

keine Stellungnahme

5.3 Stellungnahme von Frau Dr. U. Scholz, Zentrum für Blutgerinnungsstörungen, Vorsitz BDDH

Datum	06..03.2015
Stellungnahme zu	Simoctocog alfa, Nuwiq® vom 11.02.2015
Stellungnahme von	BDDH-Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Koscielny, Dr. med. Ute Scholz, Dr. med. Cornelia Wermes, Priv.-Doz. Dr. med. Rainer Zotz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der BDDH möchte die Stellungnahme vom 11.02.2015 in einigen Punkten ergänzen. Es sollten, auch im Hinblick auf zukünftige Nutzenbewertungen von Faktorenkonzentraten einige wichtige klinisch-hämostaseologische Aspekte ergänzt und berücksichtigt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Koscielny, Dr. med. Ute Scholz, Dr. med. Cornelia Wermes

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dossierbewertung A14-41 Seite 3-4 2 Nutzenbewertung 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung Fragestellung Anmerkung: Die zweckmäßige Vergleichstherapie sollte auch die Subgruppenanalyse für rekombinante FVIII-Konzentrate zulassen. Internati-	Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Ne-

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Koscielny, Dr. med. Ute Scholz, Dr. med. Cornelia Wermes

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	onale Leitlinien unterscheiden explizit bei der Betrachtung von klinischen Endpunkten wie Nebenwirkungen, Sicherheit und Wirkung, zwischen plasmatischem FVIII und rekombinanten FVIII-Präparaten, z.B. aus UK, Australien und Kanada. Diese empfehlen sogar rekombinante FVIII-Präparate, obwohl moderne plasmatische FVIII-Präparate heutzutage als sehr sicher (effektive Maßnahmen zur Pathogenentfernung/Inaktivierung) gelten. Dies wird auch von der WFH (World Federation of Hemophilia) unterstützt. Ein Unterschied zeigt sich auch in Abrechnung über verschiedene OPS Ziffern im stationären Bereich in Deutschland. Desweiteren sollten die zukünftigen Pharmakovigilanzdaten, insbesondere zur Inhibitorentwicklung, nicht unberücksichtigt bleiben. Da dies zum derzeitigen Zeitpunkt noch nicht abschließend beurteilt werden kann, sollte dies in der aktuellen Nutzenbewertung als noch nicht endgültig zu beurteilender Punkt mitaufgenommen werden. Vorgeschlagene Änderung: Ergänzung als 2. Punkt: - Rekombinante gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate (Subgruppenanalyse) - Nutzenbewertung bzgl. Hemmkörperbildung noch nicht endgültig	benwirkungsprofils (z. B. Entwicklung einer Hemmkörperhämophilie) oder des Sicherheitsrisikos (z. B. Infektionsrisiko) evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass eine der oben genannten Therapien regelhaft in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) vorzuziehen ist. Die Wahl geeigneter Subgruppen liegt zudem im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers. Der pharmazeutische Unternehmer kann ein Jahr nach Veröffentlichung des Beschlusses nach § 20 beim Gemeinsamen Bundesausschuss eine erneute Nutzenbewertung beantragen, wenn er die Erforderlichkeit wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nachweist (5. Kap. § 14 Abs. 1 VerfO).

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Koscielny, Dr. med. Ute Scholz, Dr. med. Cornelia Wermes

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(Literatur 1-4)	
	Dossierbewertung A14-04 Seite 4 2 Nutzenbewertung 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung Fragestellung Anmerkung: Bei der Hämophilie-A Therapie wird der fehlende Gerinnungsfaktor ersetzt. Das Erreichen adäquater Plasmaspiegel (FVIII:c) ist ein wichtiger Parameter für die Wirkung und auch Wirksamkeit. So sind in den Fachinformationen für FVIII-Konzentrate Zielspiegel (FVIII:c) definiert, die für eine adäquate Blutstillung erreicht werden sollen. Daher sind pharmakokinetische Parameter für die Bewertung patientenrelevante Endpunkte für die Hämophilietherapie von großer Bedeutung. Im Fall von akuten Blutungsbehandlungen basiert die Dosierung auf der Wiederfindungsrate (Recovery), die im Rahmen der pharmakokinetischen Untersuchungen erhoben wird. Das Dosierungsintervall der Prophylaxe wird anhand des pharmakokinetischen Parameters Halbwertszeit festgelegt. Pharmakokine-	

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Koscielny, Dr. med. Ute Scholz, Dr. med. Cornelia Wermes

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tik ist die Grundlage für patientenindividuelle Dosis- und Dosierungsanpassungen, somit Grundlage für eine Optimierung der Therapie und möglicherweise auch der wirtschaftlichen Ressourcen. Zudem ergeben sich unterschiedliche Dosierungen bei Kindern und Erwachsenen. Dies ist bei einer Bewertung evident! Dabei ist bei dem Einsatz im Kindesalter die Gabe von geringeren Volumina bei gleichbleibender Wirksamkeit besonders bei rekombinanten Produkten möglich. Beim vorgelegten Produkt Simoctocog alfa werden alle Stärken (250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE) in einem Volumen von 2,5ml verabreicht. Vorgeschlagene Änderung: Die Bewertung erfolgte bzgl. patientenrelevanter Endpunkte und auch pharmakokinetischer Parameter. (Literatur 4, 5) Dossierbewertung A14-04 Seite 7-8 2 Nutzenbewertung 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool Eignung und Aktualität der Fachinformationen Aus unserer Sicht sind die Fachinformationen behördlich autorisiert	Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 2 der AM-NutzenV). Gemäß den Anforderungen an das Dossier (Kapitel 5 § 9 Absatz 6

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Koscielny, Dr. med. Ute Scholz, Dr. med. Cornelia Wermes

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und für uns als Anwender evident. Diese stellen den aktuellen wissenschaftlichen Standard nach AMG dar (AMG 11a, 10. Abschnitt; §29 1a, 1f). So wurden die Fachinformationen von Kogenate Bayer und Helixate NexGen in Bezug auf die Häufigkeitsbewertung für Inhibitoren bei nicht vorbehandelten Patienten (PUPs) aufgrund der Ergebnisse der RODIN Studie aktualisiert. „In addition, the product information for Kogenate Bayer and Helixate NexGen will be updated to reflect the results of the RODIN/PedNet study. The frequency of inhibitor development in previously untreated patients will be amended in line with the current evidence to ‘very common’.“ Genauso findet sich in der Fachinformation von Advate (Baxter) der Hinweis auf die Valentino-Studie, die vom IQWiG als fehlend aufgeführt wird. Daher sind die vorlegten Daten des pU sehr wohl geeignet und vollständig. Daher sollte dieser Punkt bei der Beurteilung mitberücksichtigt werden. Dossierbewertung A14-04 Seite 15-16 2.7.2.9.3 Bewertung auf Basis der best verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen Es ist zur Beurteilung evident, dass nach § 5 der AM-Nutzen V:	VerfO) sind vom pharmazeutischen Unternehmer alle verfügbaren Ergebnisse von klinischen Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu übermitteln. Die Dossievorlage für Modul 4 (Kapitel 5 Anlage II Modul 4 Abschnitt 4.2.3 Informationsbeschaffung i.V.m Abschnitt 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung - weitere Untersuchungen) sieht entsprechend eine Recherche auch für weitere Untersuchungen vor, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet werden soll. Dies gilt sowohl für die bibliographische Recherche (Abschnitt 4.2.3.2) als auch für die Suche in Studienregistern (Abschnitt 4.2.3.3).

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Koscielny, Dr. med. Ute Scholz, Dr. med. Cornelia Wermes

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(§5 (3): „... Sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern, sind Nachweise der best verfügbaren Evidenzstufe einzureichen.“), die best verfügbare Evidenz herangezogen wird. Da von den Zulassungsbehörden im Wesentlichen PK-Studien gefordert werden, können teilweise nur Daten der Evidenzstufe 5 zur Auswertung kommen. (§5 (6): „... Evidenzstufen ... 7. V Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Konsensuskonferenzen und Berichte von Expertenkomitees.“). Aus unserer Sicht sind sogenannte RCTs zum Nachweis eines Zusatznutzens (seltenes Ereignis – limitiertes Patientenkollektiv) in der Hämophilie nicht praktikabel. Die Zulassung erfolgt auf Grundlage der EMA Guideline, die dem Rechnung trägt - „Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products“. Dies sollte bei der Beurteilung berücksichtigt werden. Die hier im Dossier aufgeführten Zitate für RCTs sind nicht geeignet.	

Literaturverzeichnis

1. <http://www.ukhcdo.org/UKHCDOguidelines.htm>
2. <http://www.fhs.mcmaster.ca/chr/>
3. <http://www.blood.gov.au/haemophilia-guidelines>
4. <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1472.pdf>
5. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/12/news_detail_001998.jsp&mid=WC0b01ac058004d5_c1
The Board of the German Medical Association on the Recommendation of the Scientific Advisory Board (Bundesärztekammer), "Chapter 8. Procoagulators. Cross-sectional guidelines for therapy with blood components and plasmaderivatives," Transfusion Medicine and Hemotherapy, vol. 36, no. 6, pp. 409–418, 2009. oder
http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Querschnittsleitlinie_Gesamtdokument-deutsch_07032011.pdf

5.4 Stellungnahme von Herrn Prof. Dr. Wörmann, DGHO und Herrn Dr. Klamroth, GTH

Datum	09. März 2015
Stellungnahme zu	Simoctocog alfa
Stellungnahme von	GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostase- forschung und DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizi- nische Onkologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GTH und DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Zusammenfassung Die Frühe Nutzenbewertung von Simoctocog alfa (Nuwiq®) wird durchgeführt für die Therapie und Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie A. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie entweder rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor-VIII-Präparate festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat sich für den Vergleich mit dem rekombinanten Faktor-VIII Präparat Octocog alfa (Advate®, Kogenate®, Helixate NexGen®) entschieden, Vergleiche werden teilweise auch mit dem rekombinanten Faktor-VIII-Präparat Moroctocog alfa (ReFacto AF®) vorgenommen. Der pU sieht für Simoctocog alfa den Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Ausmaß beträchtlich). Der IQWiG-Bericht sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an. Unsere Anmerkungen sind: • Simoctocog alfa ist ein weiteres, hoch wirksames rekombinantes Faktor-VIII(FVIII)-Präparat für Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A. • Der G-BA hat sowohl rekombinante als auch aus humanem Plasma gewonnene Faktor-VIII-Präparate als Vergleichstherapie festgelegt. Bezüglich ihrer Wirksamkeit in der Prophylaxe schwerer Blutungen sind die beiden Klassen von FVIII-Präparaten vergleichbar, sie sind aber nicht identisch. Für die langfristige Versorgung von Hämophilie-A-Patienten ist die Verfügbarkeit rekombinanter FVIII-Präparate aufgrund ihrer Blutspender-unabhängigen Herstellung und aufgrund des gerin-	Allein aus der Zulassung und Markteinführung eines neuen Präparats ist kein Zusatznutzen abzuleiten, da es sich nicht um einen Wirkstoff-spezifischen Vorteil des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber den bestehenden Therapiemöglichkeiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt. In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Es wurden weder hinsichtlich der therapeuti-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
geren Risikos der Übertragung morbiditätsträchtiger, infektiöser Erreger erforderlich. Die Entscheidung von pU und IQWiG zum ausschließlichen Vergleich von Simoctocog alfa mit rekombinanten FVIII-Präparaten entspricht dem Stand der Wissenschaft. • In Bezug auf Patienten-relevante Endpunkte wie Mortalität, Morbidität oder Lebensqualität liegen keine Daten zu einer Über- oder Unterlegenheit von Simoctocog alfa gegenüber anderen rekombinanten FVIII-Präparaten vor. • Die wichtigste Nebenwirkung rekombinanter FVIII-Präparate ist die Bildung von Anti-FVIII-Antikörpern, die die Wirkung des Arzneimittels hemmen (Inhibitoren). Die Inhibitorrate ist unter Simoctocog alfa sehr niedrig. Für den Vergleich zu anderen rekombinanten FVIII-Präparaten liegen bislang keine ausreichenden Daten vor. • Im Unterschied zu anderen rekombinanten FVIII-Präparaten wird Simoctocog alfa nicht in einer Hamster- sondern in einer humanen Zelllinie hergestellt. Selten auftretende Nebenwirkungen rekombinanter FVIII-Präparate, aus denen sich klinisch relevante Kontraindikationen ergeben (z.B. Allergie oder Unverträglichkeit gegenüber Hamster-Proteinen), treten mit Simoctocog alfa möglicherweise seltener oder gar nicht auf. • Die Anforderungen der Zulassungsbehörden unterscheiden sich bei Gerinnungspräparaten erheblich von der Methodik der Nutzenbewertung. Hier ist das Erreichen einer Kongruenz dringend erforderlich.	schen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils (z. B. Entwicklung einer Hemmkörperhämophilie) oder des Sicherheitsrisikos (z. B. Infektionsrisiko) evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass eine der oben genannten Therapien regelhaft in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) vorzuziehen ist. Die in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken auch unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Situation für die Therapieauswahl den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein. <i>(Anmerkung der GS: letzte Anmerkung entsprechend des Protokolls des UA vom 28. April 2015)</i> Der pharmazeutische Unternehmer kann ein Jahr nach Veröffentlichung des Beschlusses nach § 20 beim Gemeinsamen Bundesausschuss eine erneute Nutzenbewertung beantragen, wenn er die Erforderlichkeit wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nachweist (5. Kap. § 14 Abs. 1 VerfO).
2. Einleitung Hämophilie A ist eine seltene, X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung	

Stellungnehmer: GTH und DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
des Gerinnungssystems mit verminderter oder fehlender Synthese von Faktor VIII. Klinisch werden die Schweregrade leicht, mittelschwer und schwer unterschieden. Sie korrelieren mit dem Ausmaß des Faktor-VIII-Mangels [1]. Im Jahr 2013 wurden 3.164 Patienten mit Hämophilie A an das Deutsche Hämophilie-Register gemeldet [2]. Der relative Anteil von Patienten mit schwerem Verlauf betrug 59%. Der Vergleich mit Registerdaten aus Österreich sowie der Schweiz legt nahe, dass das deutsche Register wahrscheinlich inzwischen den Großteil von Patienten mit schwerem, d. h. behandlungspflichtigem Verlauf erfasst, es aber eine Lücke bei Patienten mit mittelschweren oder leichten Verläufen gibt. Patienten mit schwerem Verlauf neigen seit der frühen Kindheit zu vermehrten Blutungen spontan oder nach geringem Trauma und verzögerter Blutstillung nach operativen Eingriffen. Charakteristisch sind Einblutungen in Gelenke, insbesondere in die stärker beanspruchten Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke. Rezidivierende Blutungen können zu Destruktionen mit Versteifungen führen. Vor allem die Hämophilie-Arthropathie ist ein wesentlicher Faktor in der langfristigen Morbidität und Invalidisierung der Hämophilie-Patienten.	
3. Stand des Wissens Die Betreuung von Patienten mit Hämophilie A hat in den letzten Jahrzehnten erhebliche Fortschritte gemacht [3]. Rekombinante FVIII-Arzneimittel sind heute der Therapiestandard mit der höchsten Sicherheit, der insbesondere bei zuvor unbehandelten Kindern erste Wahl ist. Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie A, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung vergleichbar [4]. Für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie A stehen in Deutschland Plasma-basierte und rekombinante FVIII-Präparate zur Verfügung. In beiden	

Stellungnehmer: GTH und DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gruppen gibt es eine breite Auswahlmöglichkeit zwischen unterschiedlichen, zugelassenen Produkten. Die unter den Maßgaben der Zulassung erhobenen Daten zeigen eine hohe Wirksamkeit aller zugelassenen Plasma-basierten oder rekombinanten FVIII-Präparate von $\geq 90\%$ zur Beherrschung von typischen Blutungen z. B. in große Gelenke. Die Anforderungen der Zulassungsbehörden an neue Gerinnungsprodukte sehen den Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit an definierten, relativ kleinen Patientenpopulationen vor. Diese Anforderungen unterscheiden sich grundsätzlich von den methodischen Vorgaben der frühen Nutzenbewertung. Ein kritisches Problem in der Betreuung von Patienten mit Hämophilie A ist die Entwicklung von Alloantikörpern ("Hemmkörper") gegen FVIII [5]. Die kumulative Inzidenz liegt bei 20-35%. Einige Inhibitoren bilden sich spontan zurück, andere können zum Krankheitsbild der Hemmkörper-Hämophilie führen und erfordern aufwändige Maßnahmen zur Induktion einer Immuntoleranz [6].	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GTH und DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
	4. Dossier und Bewertung von Simoctocog alfa Die Grundlage der Nutzenbewertung von Simoctocog alfa (Nuwiq®) sind zwei randomisierte klinische Studien (GENA-01 und GENA-09) und 3 Beobachtungsstudien, siehe Tabelle 1. Tabelle 1: Studien mit Simoctocog alfa <table><tr><th>Studie</th><th>Zentren</th><th>Design</th><th>Einschluss-Kriterium</th><th>N</th><th>Endpunkt</th></tr><tr><td>GENA-01</td><td>Bulgarien, Deutschland, USA</td><td>randomisiert, Crossover</td><td>≥12<65 Jahre</td><td>22</td><td>Pharmakokinetik</td></tr><tr><td>GENA-03</td><td>Frankreich, Großbritannien, Polen, Rumänien, Russland, Tschechien, Türkei</td><td>einarmig</td><td>≥2<12 Jahre</td><td>59</td><td>Wirksamkeit</td></tr><tr><td>GENA-04</td><td>Russland</td><td>Extension von GENA-09</td><td>≥18<65 Jahre</td><td>18</td><td>Langzeit-Immunogenität</td></tr><tr><td>GENA-08</td><td>Bulgarien, Deutschland, Großbritannien, Österreich</td><td>randomisiert</td><td>≥12 Jahre</td><td>32</td><td>Wirksamkeit</td></tr><tr><td>GENA-09</td><td>Russland</td><td>randomisiert, Crossover</td><td>≥18<65 Jahre</td><td>22</td><td>Pharmakokinetik</td></tr></table>	Studie	Zentren	Design	Einschluss-Kriterium	N	Endpunkt	GENA-01	Bulgarien, Deutschland, USA	randomisiert, Crossover	≥12<65 Jahre	22	Pharmakokinetik	GENA-03	Frankreich, Großbritannien, Polen, Rumänien, Russland, Tschechien, Türkei	einarmig	≥2<12 Jahre	59	Wirksamkeit	GENA-04	Russland	Extension von GENA-09	≥18<65 Jahre	18	Langzeit-Immunogenität	GENA-08	Bulgarien, Deutschland, Großbritannien, Österreich	randomisiert	≥12 Jahre	32	Wirksamkeit	GENA-09	Russland	randomisiert, Crossover	≥18<65 Jahre	22	Pharmakokinetik	
Studie	Zentren	Design	Einschluss-Kriterium	N	Endpunkt																																	
GENA-01	Bulgarien, Deutschland, USA	randomisiert, Crossover	≥12<65 Jahre	22	Pharmakokinetik																																	
GENA-03	Frankreich, Großbritannien, Polen, Rumänien, Russland, Tschechien, Türkei	einarmig	≥2<12 Jahre	59	Wirksamkeit																																	
GENA-04	Russland	Extension von GENA-09	≥18<65 Jahre	18	Langzeit-Immunogenität																																	
GENA-08	Bulgarien, Deutschland, Großbritannien, Österreich	randomisiert	≥12 Jahre	32	Wirksamkeit																																	
GENA-09	Russland	randomisiert, Crossover	≥18<65 Jahre	22	Pharmakokinetik																																	

Stellungnehmer: GTH und DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Angaben sind dem Dossier des Herstellers und den dort aufgeführten Quellen einschließlich den Studienregistern entnommen. Daten dieser Studien sind bisher nicht im Peer-Review veröffentlicht. Daten vergleichender Studien mit anderen FVIII-Präparaten oder indirekte Vergleiche liegen im Dossier des pU nicht vor.	
	4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) Der G-BA hat die Behandlung mit Plasma-basierten <u>oder</u> rekombinanten FVIII-Präparaten als Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht dem Vorgehen im ähnlich gelagerten Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Turoctocog alfa [7]. Allerdings findet sich in den Tragenden Gründen zur Festlegung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa der Satz: „Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils (z. B. Entwicklung einer Hemmkörperhämophilie) oder des Sicherheitsrisikos (z. B. Infektionsrisiko) evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass eine der oben genannten Therapien regelhaft in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) vorzuziehen ist.“ Dieser Satz kann dahingehend missverstanden werden, dass Effektivität und Sicherheit aller plasmatischen und rekombinanten Präparate identisch sei. Hier halten wir eine Klarstellung mit Hinweis auf die völlig unterschiedlichen Herstellungsverfahren, das unterschiedliche Sicherheitsprofil und unterschiedliche arzneilich wirksame Bestandteile (z.B. von-Willebrand-Faktor in plasmatischen Konzentraten) für erforderlich. Der pharmazeutische Unternehmer wählte ein rekombinantes Präparat als Vergleichstherapie aus. Das IQWiG folgt dieser Entscheidung. Wir unterstützen das Vorgehen des IQWiG, alle rekombinanten Präparate (Octocog alfa und Moroctocog alfa) zum Vergleich heran zu ziehen. Wenngleich keine verglei-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: GTH und DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	chenden Studien dieser Produkte untereinander oder im Vergleich zu Simoctocog alfa vorliegen, sind doch Population und Design der Zulassungsstudien aller verfügbaren rekombinanten FVIII-Produkte ähnlich und lassen zumindest einen orientierenden Vergleich zu. Im Dossier selbst und auch in der Bewertung des IQWiG ergibt sich, dass die Einschränkung der Auswahl auf Octocog alfa der dritten Generation keinen wesentlichen Einfluss auf das Ergebnis der Bewertung hatte. Dies entspricht dem Stand des Wissens.	
	4. 2. Patientenrelevante Endpunkte Patientenrelevante Endpunkte zur Beurteilung eines Zusatznutzens betreffen die Mortalität, die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Bundesärztekammer hat diese Ziele für Hämophilie-Patienten in ihrer Querschnittsleitlinie spezifiziert [1]. Ziele der Behandlung der Hämophilie A sind - die Verhütung von Blutungen - die Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und Folgeschäden - die Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen - die Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben. Da für Simoctocog alfa keine Daten randomisierter Studien zum Vergleich dieser Endpunkte mit anderen, rekombinanten FVIII-Präparaten vorliegen, sind bezüglich eines Zusatznutzens in Bezug auf die o. g. Ziele keine belastbaren Aussagen möglich. Wir gehen auf der Basis randomisierten Studien mit Crossover-Design und aufgrund der weiteren, einarmigen Studien davon aus, dass die Wirksamkeit von Simoctocog alfa mit der anderer zugelassener rekombinanter FVIII-Präparate vergleichbar ist. Die Zulassung wurde auf der Basis von 3 Studien mit insgesamt 113 Patienten erteilt.	Der pharmazeutische Unternehmer legt keine vergleichenden, ausreichend interpretierbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor. Der G-BA betrachtet die dargelegten Ergebnisse insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Nutzen und Schaden von Simoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten zu können.

Stellungnehmer: GTH und DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. Nebenwirkungen Die Rate von Alloantikörpern ist unter Simoctocog alfa sehr niedrig. Bei insgesamt 135 Patienten traten keine inhibitorischen Antikörper auf. Diese niedrige Hemmkörperrate ist vielversprechend, kann aber mangels des direkten Vergleichs zu anderen Präparaten nicht als Zusatznutzen gelten. Hierfür wären vergleichende Studien erforderlich, die aber wegen der niedrigen Ereignisrate (bei zuvor behandelten, toleranten Patienten) bzw. aufgrund der Seltenheit (von zuvor unbehandelten Patienten mit hohem Risiko der Hemmkörperbildung) als nicht durchführbar gelten.	
	5. Ausmaß des Zusatznutzens Rekombinante FVIII-Präparate stellen einen hoch wirksamen Therapiestandard in der Hämophiliebehandlung dar. Simoctocog alfa ist ein weiteres, hoch wirksames Präparat zur Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Die Wirksamkeit liegt im Bereich aller anderen FVIII-Präparate. Die Sicherheit entspricht dem hohen Standard der verfügbaren rekombinanten FVIII-Präparate. Ein Alleinstellungsmerkmal kann die Herstellung von Faktor VIII in einer humanen Zelllinie sein. Damit wird das Risiko allergischer Reaktionen auf tierische Immunogene in den anderen rekombinanten FVIII-Präparaten vermieden. Ein Zusatznutzen von Simoctocog alfa gegenüber den verfügbaren rekombinanten FVIII-Präparaten ist mangels Daten vergleichender Studien nicht quantifizierbar.	Der pharmazeutische Unternehmer sieht aufgrund des Herstellungsverfahrens und der besonderen Struktur vom Simoctocog alfa Vorteile gegenüber Octocog alfa in Bezug auf die Bildung von inhibitorischen Antikörpern (Hemmkörpern). Der pharmazeutische Unternehmer legt hierzu jedoch keine vergleichenden, hinreichend valide interpretierbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. Auflage, Dtschl. Ärzteblatt 105:A2121, 2008.
2. Deutsches Hämophileregister, Stand vom 9. 2. 2015. <http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/dhr-deutsches-haemophileregister/daten/berichte/dhr-berichte-node.html>
3. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al.: Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med 357:535-544, 2007. PMID: 17687129
4. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ et al.: Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. Blood 110:815-825, 2007. DOI: [10.1182/blood-2006-10-050435](https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-050435)
5. Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G et al.: Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. Blood 109:4693-4697, 2007.
6. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R et al.: Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. N Engl J Med 368:231-239, 2013.

<https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Turoctocog%20alfa%20GTH%20DGHO%20Stellungnahme%2020140506.pdf>

5.5 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	09.03.2015
Stellungnahme zu	Simoctocog alfa (Nuwiq®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte am 12.02.2015 die vom IQWiG durchgeführte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Simoctocog alfa (Nuwiq®) von Octapharma GmbH. Darin stuft das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt ein. Simoctocog alfa ist zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (Bluterkrankheit), bei denen ein angeborener Faktor-VIII-Mangel vorliegt. Die Nutzenbewertung erfolgte entsprechend der Festlegung des G-BA im Vergleich zur folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT): rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate. Nach Auffassung des Instituts waren beide randomisiert-kontrollierten Studien zur Bestimmung pharmakokinetischer Eigenschaften aufgrund der kurzen Studiendauer (Einmalgabe) nicht geeignet. Für die Bewertung einer langfristigen Prophylaxe wäre demnach eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten erforderlich. Auch für die Bewertung anlassbezogener Behandlungen sowie der Wirksamkeit bei akuten Blutungen waren die Studien laut IQWiG nicht relevant. Die fünf weiteren eingereichten einarmigen Studien mit einer Behandlungsdauer von mind. 6 Monaten stuft das Institut formal als nicht geeignet ein, da keine systematische Literaturrecherche für	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
die Vergleichstherapie durchgeführt wurde und damit nicht sichergestellt werden könne, dass der Studienpool zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vollständig ist.	
Zweckmäßige Vergleichstherapie Generell ist zunächst anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar eine weitgehend transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherche der Evidenz darstellen, jedoch die Herleitung der abschließend festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie weder hinreichend erklären noch begründen. Für die Transparenz des Verfahrens sind nach Auffassung des vfa dabei weniger die vom G-BA dargestellten Details der Recherchestrategie wichtig, sondern vielmehr die Methodik nach der die Ergebnisse der Evidenzrecherche herangezogen bzw. interpretiert werden, um eine Entscheidung hinsichtlich des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO zu treffen: <i>„Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“</i> Insbesondere sollte der G-BA eine nachvollziehbare Synthese bzw. Zusammenfassung der Ergebnisse der Evidenzrecherche zur Verfügung stellen, aus der sich die Auswahl bzw. Konkretisierung der zVT unmittelbar ableiten lässt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wäre insb. zu hinterfragen, inwiefern die vom G-BA genannten Alternativen als gleichwertig (im Sinne eines Alternativ-Verhältnisses) anzusehen sind und somit gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Fra-	Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils (z. B. Entwicklung einer Hemmkörperhämophilie) oder des Sicherheitsrisikos (z. B. Infektionsrisiko) evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass eine der oben genannten Therapien regelhaft in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) vorzuziehen ist. Die in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken auch unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Situation für die Therapieauswahl den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ge kommen oder ggf. für bestimmte Teilpopulationen in einem Ergänzungsverhältnis zueinander stehen.	
Zu „2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool“ Nach Auffassung des vfa ist es bedauerlich, dass auch im vorliegenden Verfahren abermals die vom Hersteller eingereichte best verfügbare Evidenz gänzlich aus der Bewertung ausgeschlossen wird. Eine Auswertung der Ergebnisse der eingereichten Studien sowie eine Positionierung des IQWiG zu weiteren methodischen Fragestellungen (z.B. hinsichtlich der Relevanz von Endpunkten) bleiben damit nicht nur dem Auftraggeber sondern auch anderen Beteiligten vorenthalten.	Gemäß den Anforderungen an das Dossier (Kapitel 5 § 9 Absatz 6 Verfo) sind vom pharmazeutischen Unternehmer alle verfügbaren Ergebnisse von klinischen Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu übermitteln. Die Dossievorlage für Modul 4 (Kapitel 5 Anlage II Modul 4 Abschnitt 4.2.3 Informationsbeschaffung i.V.m Abschnitt 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung - weitere Untersuchungen) sieht entsprechend eine Recherche auch für weitere Untersuchungen vor, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet werden soll. Dies gilt sowohl für die bibliographische Recherche (Abschnitt 4.2.3.2) als auch für die Suche in Studienregistern (Abschnitt 4.2.3.3). Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommene Bewertung der Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf einer unvollständigen Datenlage beruht und damit nicht der bestverfügbaren Evidenz entspricht.
2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen Im Abschnitt 2.7.2.9.2 äußert sich das Institut hinsichtlich der Anforderungen an vorzulegende Untersuchungen wie folgt: <i>„Es lässt sich keine wissenschaftliche Begründung für eine unterschiedliche Herangehensweise bei der Bewertung von medizinischen Interventionen für seltene und nicht seltene Erkrankungen ableiten. Zudem gibt es Möglichkeiten zur Anpassung des Studiendesigns und des methodischen Vorgehens, die der Besonderheit seltener Erkrankungen Rechnung tragen. In einer Analyse von 85 Arzneimitteln mit europäischer Orphan-Drug-Designation und eu-</i>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>europäischer Marktzulassung von 2001 bis 2013 basierte bei 59 Arzneimitteln (69 %) die Zulassung auf RCTs [15]. Auch zur Erkrankung Hämophilie wurden und werden schon RCTs durchgeführt [16-19], sodass es auch hier möglich ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen, insbesondere zu einem direkten Vergleich aktiver Substanzen.“</i> Der Argumentation des IQWiG wird nicht gefolgt. Neben der grundsätzlichen wissenschaftlichen Begründung existieren auch andere Betrachtungsperspektiven ethischer oder rechtlicher Art, die vom IQWiG hier nicht erwähnt werden. Darüber hinaus blendet das Institut die gelebte Praxis seines Auftragsgebers aus, sofern eine Rechtfertigung einer unterschiedlichen Herangehensweise bei der Bewertung von medizinischen Interventionen je nach Indikation bzw. Konstellation gänzlich verneint wird. Insbesondere kann der Verweis auf eine Analyse des Instituts von 85 Arzneimitteln mit europäischer Orphan-Drug-Designation nicht als zielführend betrachtet werden, da die vorliegende Bewertung sich nicht auf ein Orphan Drugs bezieht. Die Zitation der eigenen Untersuchung, wonach in 69 % der Orphan Drugs die Zulassung auf RCTs basierte, kann nicht ernsthaft als Beleg herangezogen werden, dass in jeder denkbaren Indikation und Behandlungssituation eine Studie höchster Evidenzstufe durchführbar wäre. Hierzu gibt es auch klar abweichende Auffassungen des G-BA, die vom IQWiG nicht gänzlich ausgeblendet werden sollten.	
Abschnitt 3. Kosten der Therapie Hinsichtlich der in der Nutzenbewertung diskutierten Anwendung	Faktor VIII-Präparate können von den Preisspannen und Preisen der Apotheken gemäß § 1 Absatz 3 Nr. 3 und 6 Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) ausgenommen werden, wenn sie über die öffentliche

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
eines Rabattes nach § 130a sollte der G-BA bei seiner Beschlussfassung berücksichtigen, dass Faktor-VIII-Präparate (auch laut der Nutzenbewertung des IQWiG) nach § 1 AMPreisV nicht dem Geltungsbereich der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) unterliegen.	Apotheke hinaus an Krankenhäuser und Hämophiliezentren direkt vertrieben werden. Sofern gemäß Lauer-Taxe ein Apothekeneinkaufspreis (AEK) verfügbar war, wurde der im Beschluss dargestellte Apothekenabgabepreis auf Basis der §§ 2 und 3 AMPreisV in Verbindung mit § 78 Absatz 3 Satz 1 AMG wie folgt gebildet: – Apothekenzuschlag: 3% des Apothekeneinkaufspreises + 8,35 € + 0,16 € – Apothekenabgabepreis: AEK + Apothekenzuschlag + Umsatzsteuer von 19% Bei den Präparaten, bei denen kein Apothekeneinkaufspreis bzw. ein Klinik-Einkaufspreis verfügbar war, das Arzneimittel gemäß Lauer aber über den Großhandel verfügbar ist, wurde der Apothekeneinkaufspreis auf der Basis des Herstellerabgabepreises (HAP) zuzüglich der zulässigen Großhandelsaufschläge ermittelt. Bei einer Abgabe der Arzneimittel über eine Apotheke, fallen die Rabatte nach § 130 SGB V sowie nach § 130 a SGB V an und wurde dementsprechend im Beschluss berücksichtigt.
Stellungnahmeverfahren Die Erstellung der vorliegenden Stellungnahme wurde dadurch beeinträchtigt, dass eine Auseinandersetzung mit einer Würdigung der vorgetragenen Argumente im zurückliegenden Verfahren zu Turoctocog alfa nicht möglich war (Beschluss vom 03.07.2014). Vergleichbar mit anderen Nutzenbewertungsverfahren liegen mehrere Monate nach der Beschlussfassung weder die eingegangenen Stellungnahmen noch eine inhaltliche Würdigung der vorgetragenen Argumente als Teile einer (in der Verfo des G-BA verankerten) zusammenfassenden Dokumentation als veröf-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
fentlichte Dokumente vor. Hierzu heißt es im 5. Kapitel § 4 Abs. 2 VerFO des G-BA: <i>„Über die Durchführung der Nutzenbewertung wird eine zusammenfassende Dokumentation erstellt. Die zusammenfassende Dokumentation enthält: 1. Beschreibung des Verfahrensablaufs, 2. zugrundeliegende Nutzenbewertung und Dossier, 3. eingegangene Stellungnahmen aus der schriftlichen und mündlichen Anhörung, 4. Würdigung der vorgetragenen Argumente, 5. Bewertung des Zusatznutzens durch den Gemeinsamen Bundesausschuss.“</i> Ferner heißt es hinsichtlich der Auswertung der eingegangenen Stellungen im 5. Kapitel § 19 Abs. 3 VerFO des G-BA: <i>„Die schriftlich und mündlich abgegebenen Stellungnahmen nach Absatz 1 und 2 werden in die Entscheidung über die Beschlussfassung der Nutzenbewertung nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V einbezogen. Für die Auswertung der Stellungnahmen gilt 1. Kapitel § 10 Absatz 3 VerFO.“</i> Im 1. Kapitel § 10 Abs. 3 der VerFO heißt es zudem: <i>„Die fristgerecht eingehenden Stellungnahmen werden durch den Unterausschuss oder gegebenenfalls das Plenum ausgewertet. Hierüber ist eine Niederschrift zu fertigen, aus der</i> <i>a) die in die Erörterung einbezogenen Stellungnahmen,</i> <i>b) die Ergebnisse der Ausschussberatung zu den einzelnen Stellungnahmen und</i> <i>c) die wesentlichen Gründe für die Nichtberücksichtigung von Einwänden oder Änderungswünschen zu dem Entwurf</i>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>hervorgehen müssen.“</i> Nach Auffassung des vfa gilt daher: 1. Die fehlende Transparenz hinsichtlich der eingegangenen Stellungnahmen erschwert aufgrund der vom G-BA praktizierten asymmetrischen Informationsverteilung zunächst die inhaltliche Auseinandersetzung im Rahmen der nachgelagerten mündlichen Anhörungen. 2. Es besteht nach Beschlüssen des G-BA regelhaft keine Nachvollziehbarkeit, inwiefern der eingegangene externe Sachverstand hinreichend gewürdigt und bei der internen Entscheidungsfindung zur Nutzenbewertung berücksichtigt wurde. 3. Für die anschließenden Verfahren wird das Stellungnahmeverfahren erheblich erschwert, da eine Würdigung der in den zurückliegenden Verfahren vorgebrachten Argumente oft nicht rechtzeitig möglich ist. Grundsätzlich besteht nach Auffassung des vfa hierbei ein erheblicher Verbesserungsbedarf bei der Umsetzung der Verfahrensordnung, da die aktuelle Praxis zumindest als inhaltlich nicht adäquat und zeitlich unverhältnismäßig erscheint.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

keine Literatur

5.6 Stellungnahme vom Bund der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	09. März 2015
Stellungnahme zu	Simoctocog alfa / Nuwiq®
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Berücksichtigung der best verfügbaren Evidenz</u> Das IQWiG hat in seiner Dossierbewertung unter 2.1 folgendes festgestellt: <i>„Der pU legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Simoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.“</i> Und im Weiteren: <i>„Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens: Zusatznutzen nicht belegt.“</i> Der Darstellung des IQWiG, dass aufgrund fehlender relevanter Daten ein Zusatznutzen von Simoctocog alfa als nicht belegt gilt, kann nicht zugestimmt werden. Nach § 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist für die Beurteilung des Zusatznutzens zunächst das Vorliegen eines patienten-relevanten therapeutischen Effekts von Bedeutung: <i>„(3) Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne dieser Verordnung ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</i>	Zur Ableitung eines Zusatznutzens stellt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse zu Simoctocog alfa den Ergebnissen der Präparate der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Kogenate®, Heli-xate®NexGen, Advate sowie Recombinate Antihämophilie Faktor) deskriptiv tabellarisch gegenüber. Eine systematische Recherche zur Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, wie gemäß den Anforderungen an das Dossier (Kapitel 5 § 9 Absatz 6 VerfO) erforderlich, erfolgte vom pharmazeutischen Unternehmer nicht, weder hinsichtlich einer bibliographischen Literaturrecherche noch hinsichtlich einer Suche in Studienregistern. Gemäß den Anforderungen an das Dossier (Kapitel 5 § 9 Absatz 6 VerfO) sind vom pharmazeutischen Unternehmer alle verfügbaren Ergebnisse von klinischen Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu übermitteln. Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommene Bewertung der Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf einer unvollständigen Datenlage beruht und damit nicht der bestverfügbaren Evidenz entspricht. Zusammenfassend sind die unter „Weitere Untersuchungen“ vorgelegten Studien insgesamt für die Bewertung des Zusatznutzens von Simoctocog alfa nicht geeignet.

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>„(4) der Zusatznutzen eines Arzneimittels im Sinne dieser Verordnung ist ein Nutzen im Sinne des Absatzes 3, der quantitativ oder qualitativ höher ist als der Nutzen, den die zweckmäßige Vergleichstherapie aufweist.“</i> Für den Nachweis eines patientenrelevanten therapeutischen Effekts legt § 5 der AM-NutzenV Folgendes fest: §5 (3): <i>„... Sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern, sind Nachweise der best verfügbaren Evidenzstufe einzureichen.“</i> §5 (6): <i>„... Evidenzstufen ... 7. V Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Konsensuskonferenzen und Berichte von Expertenkommittees.“</i> Zur Frage, ob es möglich oder angemessen wäre, Studien höchster Evidenzstufe zu fordern, hat das IQWiG nur allgemein folgendes festgestellt: <i>„Es lässt sich keine wissenschaftliche Begründung für eine unterschiedliche Herangehensweise bei der Bewertung von medizinischen Interventionen für seltene und nicht seltene Erkrankungen ableiten.“</i> Der grundsätzlichen Möglichkeit zur Durchführung von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) bei seltenen Leiden wird vom pU nicht widersprochen. Das Problem der Durchführung von RCTs liegt in der Hämphilie darin, dass der Nachweis des Zusatznutzens bei den zu erwartenden patientenrelevanten Effek-	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ten, die mit einer geringeren Ereignishäufigkeit eintreten, mit den erzielbaren Fallzahlen schwer belegbar ist. Im Einklang hiermit fordert die EMA in der Leitlinie „<i>Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products</i>“ [1] eben keine randomisierten kontrollierten (Zulassungs-)Studien zum Nachweis des Nutzens von Faktor-VIII-Präparaten. Für den Nachweis eines Zusatznutzens, bei dem darüber hinaus seltenere Ereignisse betrachtet werden müssten, können keine höheren Anforderungen gelten. Daher ist es im Bereich der vom pU beanspruchten Zusatznutzen-Kategorien unmöglich bzw. unangemessen, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen. Vor diesem Hintergrund ist die Einreichung von Daten auf Basis der Evidenzstufe V die einzige Möglichkeit für den pU, einen Zusatznutzen zu zeigen, so wie es in § 5 der AM-NutzenV auch grundsätzlich ermöglicht wird. Dies wurde in dem vorliegenden Fall vom IQWiG nicht akzeptiert, was zeigt, dass es für besondere Produktgruppen, wie z.B. die Gerinnungsfaktoren, in der speziellen Konstellation der Zulassungsstudien nahezu unmöglich ist, den Anforderungen des AM-NOG-Prozesses gerecht zu werden.	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Fachinformation als eigenständige Quelle zum Beleg eines Zusatznutzens anerkennen</u> Der pU führt zum Beleg eines Zusatznutzens im Modul 4 auf den Seiten 27 f. (Tabelle 4-4 Zusatznutzen auf Endpunktebene) des Dossiers Aspekte hinsichtlich der Verbesserung der Sicherheit und Verträglichkeit auf. Zur Begründung der Vorteile des Wirkstoffs Simoctocog alfa wird auf Passagen der Fachinformation in den Kapiteln 4.8 eingegangen. Das IQWiG akzeptiert diese Ausführungen nicht. Es kommt im Bewertungsbericht im Kapitel 2.7.2.3.1 zu folgendem Ergebnis: „Der pU führte jedoch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Informationsbeschaffung durch, wie sie laut Dossiervorlage gefordert ist und führt damit weder die geforderte bibliografische Recherche noch eine Suche in Studienregistern durch. Er stellt zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Daten aus Fachinformationen und von Zulassungsbehörden veröffentlichte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit dar.“ Des Weiteren schreibt das IQWiG in Kapitel 2.7.2.8.2 „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. Er	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>leitet hieraus pauschal einen Zusatznutzen von Simoctocog alfa in Bezug auf Sicherheit und Verträglichkeit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Dieser Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Da die Informationsbeschaffung unvollständig ist (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1), sind diese weiteren Untersuchungen zur Ableitung eines Zusatznutzens von Simoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.“</i> Die vom IQWiG erhobene ausschließliche Forderung nach endpunktbezogenen Studien als Nachweis therapeutischer Verbesserungen steht nach Auffassung des Verbandes nicht im Einklang mit § 5 Absatz 2 Satz 2 der AM-NutzenV. Hier heißt es wörtlich: <i>„Der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung erfolgt aufgrund der Fachinformationen und durch Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin.“</i> Ergeben sich Vorteile des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zVT aus Unterschieden in den Fachinformationen der Arzneimittel, so ist aus diesen Aussagen auch ohne Vorliegen endpunktbezogener Studien ein Zusatznutzen ableitbar. Aus Sicht des BPI steht es mit den gesetzlichen Vorgaben nicht in Einklang, dass das IQWiG die vorgebrachten, aus dem Vergleich der Fachinformationen entwickelten Argumente inhaltlich nicht prüft und mit Verweis auf fehlende endpunktbezogene Studien den beanspruchten Zusatznutzen ablehnt.	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Erfordernis einer Literaturrecherche bei Nachweis des Zusatznutzens aus anderen Quellen als Studien</u> Im IQWiG-Bewertungsbericht heißt es auf Seite 3: <i>„Der pU legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Simoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.“</i> Weiter heißt es auf Seite 7: <i>„Zur Ableitung eines Zusatznutzens stellt der pU in Modul 4 (Abschnitt 4.3.2.3.5) die Ergebnisse dieser Studien mit Simoctocog alfa Ergebnissen aus Zulassungsstudien der zweckmäßigen Vergleichstherapie Octocog alfa deskriptiv gegenüber. Dabei greift der pU ausschließlich auf Fachinformationen und öffentlich verfügbare Unterlagen der Zulassungsbehörden zurück. Der pU führt zur Identifizierung der Studien mit Octocog alfa keine systematische Informationsbeschaffung durch, wie sie laut Dossiervorlage gefordert ist. Damit kann nicht sichergestellt werden, dass der Studienpool zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vollständig ist.“</i> Das Erfordernis einer Literaturrecherche ergibt sich jedoch nicht in der vorliegenden Fallkonstellation, in der ein Zusatznutzen nicht aus Studien, sondern insbesondere aus Literaturquellen abgeleitet wird. In der Dossiervorlage werden in Abschnitt 4 im Kapitel „4.2.3.2	Gemäß den Anforderungen an das Dossier (Kapitel 5 § 9 Absatz 6 Verfo) sind vom pharmazeutischen Unternehmer alle verfügbaren Ergebnisse von klinischen Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu übermitteln. Die Dossiervorlage für Modul 4 (Kapitel 5 Anlage II Modul 4 Abschnitt 4.2.3 Informationsbeschaffung i.V.m Abschnitt 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung - weitere Untersuchungen) sieht entsprechend eine Recherche auch für weitere Untersuchungen vor, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet werden soll. Dies gilt sowohl für die bibliographische Recherche (Abschnitt 4.2.3.2) als auch für die Suche in Studienregistern (Abschnitt 4.2.3.3).

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bibliografische Literaturrecherche“ [1] die folgenden Aussagen getroffen: <i>„Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.“</i> Nach § 4 Abs. 7 Satz 1 AM-NutzenV hat zwar der pharmazeutische Unternehmer für die zweckmäßige Vergleichstherapie auch alle verfügbaren Ergebnisse klinischer Studien einschließlich der Studienprotokolle vorzulegen, aber nur, soweit sie geeignet sind, Feststellungen zum Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels zu treffen. Die Interpretation des IQWiG, dass alle Daten, die zur Bewertung des Zusatznutzens dienen sollen, auf Basis einer bibliografischen Literaturrecherche generiert werden müssen, werden durch die Vorgaben der AM-NutzenV und durch die Dossievorlage nicht gestützt. Werden zum Beleg eines Zusatznutzens nicht Studien, sondern andere geeignete Quellen (z. B. Fachinformation, Leitlinien) herangezogen, lässt sich aus der AM-NutzenV und der Dossievorlage keine Verpflichtung zu einer entsprechenden Recherche ableiten.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- [1] Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products, abrufbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109692.pdf (letzter Abruf: 05.03.2014)
- [2] Dossievorlage zur Frühen Nutzenbewertung, Modul 4, abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3528/2013-04-18_An12_6_Modul4.pdf (letzter Abruf: 05.03.2014)

5.7 Stellungnahme von CSL Behring GmbH

Datum	03.März 2015
Stellungnahme zu	Simoctocog alfa/Nuwiq
Stellungnahme von	<i>CSL Behring</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 13, Z. 22 ff.	Das IQWiG bemerkt mit Verweis auf das eigene Methodenpapier 4.1: „Ein Zusatznutzen auf Basis unkontrollierter Studien würde das Vorliegen eines dramatischen Effekts erfordern.“ (Allgemeine Methoden, Version 4.1). Als Beispiel werden im Methodenpapier „die Substitution lebenswichtiger Hormone bei Erkrankungen mit Ausfall der Produktion dieser Hormone“ genannt. Als Anforderungen hierfür benennt das IQWiG den „sicheren oder nahezu sicher vorhersagbaren Verlauf“ der Erkrankung sowie dass „keine Behandlungsoptionen zur Beeinflussung dieses Verlaufs“ bestehen. Während der Verlauf einer unbehandelten schweren Hämophilie durchaus zutreffend als „sicher oder nahezu sicher vorhersagebar“ bezeichnet werden kann, existieren für die Hämophilie A eine Reihe von wirksamen und sicheren Präparaten. Daher befürchten wir, dass in der Hämophilie selbst auf Basis eines „dramatischen Effekts“, der in einer nicht vergleichenden Studie nachgewiesen ist, trotz erheblicher und offensichtlicher Bedeutung für die Gesundheit der schwer erkrankten Patienten, kein Zusatznutzen als belegt anerkannt wird. Wünschenswert wäre, wenn bei der Beurteilung, ob ein „dramatischer Effekt“ vorliegt, auch ein diesbezügliches Votum behandelter Patienten eine Rolle spielen würde. Schließlich kann der Patient selber durchaus beurteilen, was einen dramatischen Effekt für sich und sein Leben hat.	Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird festgestellt als Verbesserung der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte zum Nutzen (gemäß Kapitel § 3 Absatz 1 der Verf(O) des G-BA.

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

Allgemeine Methoden, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Version 4.1 vom 28.11.2013

5.8 Stellungnahme von Bayer Vital GmbH

Datum	<< 02.02.2015 >>
Stellungnahme zu	<< Simoctocog alfa/Nuwig® >>
Stellungnahme von	<< <i>Bayer Vital GmbH</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Bayer Vital GmbH vertreibt in Deutschland das rekombinante Arzneimittel Kogenate® Bayer (INN:Octocog alfa) für die Indikation „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel)“. Octocog alfa (Kogenate® Bayer) ist als rekombinanter Faktor VIII ein direkter Mitbewerber von Simoctocog alfa (Nuwiq®) in der genannten Indikation. Der Zulassungsinhaber ist die Bayer Pharma AG; darüber hinaus ist die Bayer Pharma AG ebenfalls Zulassungsinhaber für das Produkt Helixate® NexGen mit demselben Wirkstoff (Octocog alfa). Im Nutzendossier zu Simoctocog alfa (Nuwiq®) wird von der Octapharma GmbH als einreichendes pharmazeutisches Unternehmen (pU) an verschiedenen Stellen Bezug auf zwei Octocog alfa Produkte (Kogenate®Bayer bzw. Advate® / Baxter AG) genommen. Bayer nimmt im folgenden Stellung zu zwei Aspekten der IQWiG Bewertung: 1. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden wichtige Differenzen in Bezug auf Sicherheitsaspekte zwischen rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Produkten (pdFVIII) nicht in Betracht gezogen. 2. In der Bewertung zum Nachweis des Zusatznutzens finden die EMA Richtlinien für Zulassungsstudien in der Hämophilie A keine Berücksichtigung.	Siehe Ausführungen zu spezifischen Aspekten.

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Durch die Bezugnahme auf Octocog alfa und die Relevanz des Indikationsfeldes für Bayer sieht es die Bayer Vital GmbH als unverzichtbar an, bei der G-BA Anhörung zu Simoctocog alfa (Nuwiq®) persönlich vertreten zu sein. Zielsetzung ist es, Aussagen zur Einschätzung der Sicherheitsprofile der rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Produkte klärend kommentieren zu können.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 9	Anmerkung: Zweckmäßige Vergleichstherapie Einschränkend gegenüber der Festlegung des G-BA zieht das pU ausschließlich rekombinante Faktor VIII-Produkte als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Simoctocog alfa in Betracht. Rekombinantes Octocog alfa wird als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. In seiner Bewertung stellt das IQWiG fest, dass sich für die Einstufung des Zusatznutzens hieraus keine Konsequenzen ergeben, da es sich um eine der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Alternativen auf Wirkstoffebene handelt. Das IQWiG geht nicht auf die Begründung des pU bezüglich seiner Auswahl ein. Die Bayer Vital GmbH stimmt mit der Argumentation des pU überein, dass es zwischen rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Produkten einige relevante Unterschiede gibt (siehe Simoctog Alfa Dossier, Modul 3 Abschnitt 3.1.2.2). Somit sollten rekombinante Faktor VIII-Produkte im Rahmen einer Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V stets eine rekombinante zweckmäßige Vergleichstherapie erhalten.	Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Bayer Vital GmbH verweist im Rahmen der Sicherheitsdiskussion auf drei wichtige Aspekte, dem Restrisiko Pathogene im humanen Plasma zu übertragen, der gesetzlichen Vorgabe der Chargenprüfung für aus humanem Plasma gewonnenen Produkten und der negativen Auswirkung von Proteinen in pdFVIII Konzentraten auf Humanzellen. Restrisiko für Pathogene in Plasmaprodukten Ein Restrisiko der pathogenen Kontamination bei aus humanem Plasma gewonnenen Produkten bleibt bestehen, da sich neue Pathogene bilden können z.B. Viren und Prionen, die mit bestehenden Tests nicht nachgewiesen werden können [1]. Chargenprüfung von aus Blutplasma hergestelltem Faktor VIII Bei aus Blutplasma hergestelltem pdFaktor VIII, sieht §32 des AMG eine staatliche Chargenprüfung aus Sicherheitsgründen vor. Die zuständige Bundesoberbehörde prüft die Herstellungs- und Kontrollmethoden, um das Vorliegen von Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit zu bestätigen. Das bedeutet, dass bei Auffälligkeiten des Endproduktes das Ausgangsmaterial bis zum Spender zurückverfolgt werden kann. Dieses ist insbesondere seit der Verunreinigung von Plasmaprodukten mit HIV und Hepatitis Viren in den	zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils (z. B. Entwicklung einer Hemmkörperhämophilie) oder des Sicherheitsrisikos (z. B. Infektionsrisiko) evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass eine der oben genannten Therapien regelhaft in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) vorzuziehen ist. Die in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken auch unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Situation für die Therapieauswahl den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	1980er Jahren absolut essentiell. Für rekombinante Faktor VIII-Produkte sieht der Gesetzgeber keine Chargenprüfung vor. Im Einzelnen reguliert der § 32 des AMG die Chargenprüfung wie folgt [2]. Grundsätzlich unterliegen Allergene, aus Blutplasma hergestellte Produkte, wie z.B. pdFaktor VIII, Immunglobuline und Impfstoffe der staatlichen Chargenprüfung gemäß § 32 des Arzneimittelgesetzes (AMG). Danach muss jede hergestellte Charge dieser Arzneimittel vor dem Inverkehrbringen in Deutschland vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI) freigegeben werden. Für die Freigabe einer Charge muss der Pharmazeutische Unternehmer Unterlagen zur Herstellung und die Ergebnisse aller durchgeführten Qualitätskontrolltests zusammen mit Prüfmustern der hergestellten Charge beim PEI einreichen. Ergebnis der Überprüfung der Chargendokumentation sowie die experimentelle Prüfung, dass die Charge den in der Zulassung des Arzneimittels festgelegten Kriterien hinsichtlich Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit entspricht und nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse hergestellt und geprüft wurde, so erhält der Pharmazeutische Unternehmer vom PEI einen Be-	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	scheid über die Freigabe der Charge. Dieser nationale Freigabebe- scheid erlaubt es dem Pharmazeutischen Unternehmer, die Charge in Deutschland zu vermarkten. Die experimentelle Prüfung für die Chargenfreigabe in Deutschland kann entweder durch das PEI oder ein amtliches Arzneimittelkontrolllabor eines anderen Mitgliedstaa- tes der Europäischen Union (EU) bzw. des Europäischen Wirt- schaftsraums (EWR) durchgeführt werden. Wie beschrieben besteht für rekombinante Faktor VIII Produkte keine Chargenprüfung. Dieser Umstand belegt, dass es auch aus Sicht des Gesetzgebers eindeutige Unterschiede zwischen den beiden Produktgruppen (pdFVIII und rFVIII) gibt. Zellulärer Stress durch Verunreinigungen in pdFaktor VIII- Produkten Jede Charge von aus Humanplasma gewonnenem Faktor VIII be- inhaltet weitere Humanproteine, die im Herstellungsverfahren eben- falls isoliert werden. Diese können einen pro-inflammatorischen Effekt haben. Dieses wurde bereits in dem Nutzendossier für das Faktor VIII-Produkt NovoEight® (Turoctocog alfa) von der Novo Nordisk Pharma GmbH beschrieben [3]. In einer früheren wissen- schaftlichen Publikation [4] wurde ebenfalls auf durch Plasmaprote- ine verursachte Verunreinigung von pdFaktor VIII Chargen hinge-	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wiesen. Durch die Herstellungs- und Virussicherheitsmethoden bedingt kann es zur Degradation der humanen Proteine während der Produktion kommen, die die zelluläre Abwehr stimulieren können. In einer weiteren, aktuellen Publikation [5] wird auf die möglichen klinischen Auswirkungen solcher Verunreinigungen hingewiesen. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine chronische Aktivierung des Abwehrmechanismus von zellulärem Stress (cell stress defense systems) und eine chronische zelluläre Irritation, klinische Auswirkungen auf Hämophilie A Patienten haben können, z.B. ausgeprägte Entzündungsreaktionen nach Gelenkblutungen. In allen o.g. Untersuchungen zeigte beispielhaft das pdFVIII-Produkt Octanate® (Octapharma GmbH) einen hohen Anteil von für die Gerinnung nicht notwendigen Proteinen sowie einen negativen Einfluss auf die untersuchten Marker des zellulären Stresses. Der durch pdFaktor VIII induzierte zelluläre Stress konnte beim rekombinanten Faktor VIII nicht nachgewiesen werden. Die oben beschriebenen Aspekte belegen, dass es durchaus relevante Unterschiede zwischen aus Humanplasma gewonnenen und rekombinanten Faktor VIII-Produkten gibt. Somit muss für einen	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	rekombinanten Faktor VIII als ZVT eine Therapie mit rekombinanten FVIII herangezogen werden. Vorgeschlagene Änderung: Rekombinante Faktor VIII-Produkte unterscheiden sich im Sicherheitsprofil signifikant von den pdFaktor VIII-Produkten. Daher können nur rekombinante Produkte als ZVT für ein anderes rekombinantes Produkt herangezogen werden.	
Seite 13	Anmerkung: Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Laut IQWiG Bewertung liegen keine relevanten, direkt vergleichenden Studien zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Dies spiegelt das Dilemma zwischen den EMA Anforderungen und der G-BA Verfahrensordnung bezüglich Zulassungsstudien von Faktor VIII-Produkten wider [6]. Die EMA trägt der kleinen Patientenzahl in dieser Indikation Rechnung und fordert einen direkten Vergleich mit einem anderen Faktor VIII Produkt nur im pharmakokinetischen Teil der klinischen Entwicklung (Phase I Studie). Insgesamt zeigt sich hier die Schwierigkeit, dass die Anforderungen des G-BA an die Bewertung des Zusatznutzens, und damit an die der Zulassung zu Grunde liegenden Phase III Studie, von den Anforderungen der EMA abweicht. Letztere sind für das pU beim Aufsetzen der Phase III Studie entscheidend gewesen. Dieses betrifft nicht nur das re-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	kombinante Faktor VIII-Produkt Nuwiq®, sondern auch das bereits AMNOG bewertete rekombinante Faktor VIII-Produkt NovoEight® und weitere von der EMA zugelassene bzw. sich in der Entwicklung befindende rekombinante Faktor VIII-Produkte. Vorgeschlagene Änderung: Die EMA Anforderungen an Zulassungsstudien für Therapien von seltenen und lebensbedrohlichen genetischen Erkrankung wie z.B. der Hämophilie A unterscheiden sich signifikant von den Vorgaben für Zulassungsstudien in anderen Indikationen. Daher sollte der G-BA die EMA Anforderungen für eine Phase III Studie berücksichtigen und die hier vorliegende Zulassungsstudie differenzierter betrachten.	

Literaturverzeichnis

1. DiMinno, G., et al., *Pathogen Safety of Long-Term Treatments for Bleeding Disorders: (Un)Predictable Risks and Evolving Threats*. Semin Thromb Hemost, 2013. 39: p. 779-793.
2. PEI. *Chargenprüfung (human)*. 2011 [cited 2014 30.04.2014]; Available from: <http://www.pei.de/DE/infos/pu/chargenpruefung-human/chargenpruefung-arzneimittel-inhalt.html>.

3. Brodde, M. and B. Kehrel, *Markers of Blood Cell Activation and Complement Activation in Factor VIII and von Willebrand Factor Concentrates*. Transfusion Medicine and Haemotherapie, 2010. 37.
4. Clifton, J.G., et al., *Proteomic characterization of plasma-derived clotting factor VIII-von Willebrand factor concentrates*. Electrophoresis, 2009. 30: p. 1-11.
5. Brodde, M.F., M. A., and B.E. Kehrel, *Cellular Stress Induced by Plasma-Derived Factor VIII Products*. Transfusion Medicine and Hemotherapy, 2014. 41: p. 140-144.
6. EMA, *Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products*. 2009.

5.9 Stellungnahme von Baxter Deutschland GmbH

Datum	09.03.2015
Stellungnahme zu	Simoctocog alfa/Nuwig®
Stellungnahme von	Baxter Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Baxter Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1.) Verwendung der Bezeichnung “rekombinanter Blutgerinnungsfaktor (Faktor VIII) der vierten Generation” durch den pharmazeutischen Unternehmer (z.B. Modul 1, Seite 8) Die Bezeichnung „vierte Generation“ im o.g. Kontext ist derzeit weder klar definiert noch eindeutig einem Herstellungsverfahren von Blutgerinnungsfaktoren zugewiesen. Trotz der Verwendung der Bezeichnung „vierte Generation“ im Dossier findet sich die Bezeichnung bzw. die Herleitung der Bedeutung in der vom Hersteller aufgeführten Quelle (1)²⁹ nicht. Simoctocog alfa (Nuwiq) ist daher als Blutgerinnungsfaktor der dritten Generation zu klassifizieren. 2.) Zusatznutzen - Bildung inhibitorischer Antikörper (Modul 1, Seite 17) Der pharmazeutische Unternehmer weist darauf hin, dass es Hinweise für eine bessere Verträglichkeit von Nuwiq im Vergleich zu Octocog alfa Präparaten gebe. Unter anderem leitet er diese daraus ab, dass „Auch Ex-Vivo-Untersuchungen mit Hilfe eines kommerziellen Test-Kits zur Quantifizierung der T-Zell-	Siehe Ausführungen zu spezifischen Aspekten.

²⁹ Baxter geht davon aus, dass es sich hier um dieselbe Quelle handelt, auf die sich Octapharma in Modul 2 bezieht.

Stellungnehmer: Baxter Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Antwort auf Protein-Therapeutika [...] ein niedriges Risiko von Immunogenität für Nuwiq“ anzeigen. Hierzu stellt Baxter klar, dass es sich hier um die Erhebung und Auswertung von Laborwerten handelt. Die Übertragbarkeit dieser Werte in patientenrelevante Endpunkte ist derzeit nicht gegeben, so dass Aussagen zu Nuwiq in Verbindung mit einem geringeren Risiko von Immunogenität als spekulativ anzusehen sind. Ein mit Nuwiq verbundenes geringeres Risiko von Immunogenität konnte zudem im Rahmen der Zulassungsstudien auch nicht abschließend bewertet werden (2, 3). 3.) Berechnung der Verbräuche/Jahrestherapiekosten: Der pharmazeutische Unternehmer berechnet auf Seite 96 in Modul 3 des Dossiers für Patienten ab 6 Jahren zu hohe Jahrestherapiekosten für Octocog alfa (ADVATE). Er berechnet die Untergrenze der Therapiekosten auf Basis von 183 statt 122 Behandlungstagen und kommt so zu überhöhten Werten. Baxter verweist für die Berechnung der Verbrauchsmengen und Behandlungstage von Octocog alfa (ADVATE) für die Prophylaxe-Therapie auf den Beschluss des G-BA zu Turoctocog alfa (NovoEight) (4). 4.) Gesetzliche Rabatte: Gemäß §1, Abs. 3 Nr. 6 AMPreisVO (5) fallen die gesetzlichen Rabatte, z.B. der Herstellerabschlag nach § 130 a, Abs. 1 SGB V für Blutkonzentrate, die zur Anwendung bei der Bluterkrank-	

Stellungnehmer: Baxter Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
heit bestimmt sind, nicht an. Die Praxis des G-BA, die gesetzlichen Rabatte trotzdem bei den Bewertungsverfahren von Blutgerinnungsfaktoren zu berücksichtigen, ist nicht nachvollziehbar. 5.) Seite 22, 3.2.3. Kosten: Das IQWiG stellt fest: „Die dargestellten Kosten für [...] sowie für die humanplasmatischen Präparate [...] sind nachvollziehbar.“ Die hier genannten Kosten für die plasmatischen Präparate sind im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers von Nuwig nicht enthalten. Des Weiteren kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass der pharmazeutische Hersteller die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte bei den als zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehenden Wirkstoffen unterschiedlich berücksichtigt hat. Baxter ist der Auffassung, dass für alle Wirkstoffe, die vom pharmazeutischen Unternehmer angegeben wurden, ein einheitliches Vorgehen umgesetzt wurde.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Baxter Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 32	Anmerkung: Berechnung der Jahrestherapiekosten, Tabelle 8: Der obere vom IQWiG errechnete Wert für die Jahrestherapiekosten (ADVATE) für die Prophylaxe von Patienten mit schwerer Hämophilie A, Alter < 6 Jahre in Höhe von 210.566,68 € ist nicht korrekt. Vorgeschlagene Änderung: Der obere Wert der Jahrestherapiekosten (ADVATE) für die Prophylaxe von Patienten mit schwerer Hämophilie A, Alter < 6 Jahre beträgt 277.869,28 € (6).	Dieser Einwand hatte keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.
Seite 3	Anmerkung: „Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate.“	

Stellungnehmer: Baxter Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A sind rekombinante Blutgerinnungsfaktoren der dritten Generation. Grundsätzlich ist anzumerken, dass gemäß der Europäischen Zulassungsbehörde EMA aus Blutplasma gewonnene und rekombinant hergestellte Blutgerinnungspräparate als nicht bio-äquivalent anzusehen sind und damit nicht austauschbar in der Anwendung sind. Darüber hinaus handelt es sich bei rekombinant hergestellten Faktor VIII-Präparaten der dritten Generation um Blutgerinnungsfaktoren ohne Verwendung von Albumin/Plasmaproteinen in Zellkultur und Endformulierung, womit das Risiko der Übertragung von hämatogen übertragbaren Pathogenen ausgeschlossen werden kann. Aus Sicht der Stellungnehmenden kann dies für Präparate aus humanem Blutplasma nicht ausgeschlossen werden (siehe Fachinformation der Produkte), so dass diese nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für einen rekombinant hergestellten Blutgerinnungsfaktor VIII der dritten Generation heranzuziehen sind (7).	Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils (z. B. Entwicklung einer Hemmkörperhämophilie) oder des Sicherheitsrisikos (z. B. Infektionsrisiko) evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass eine der oben genannten Therapien regelhaft in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) vorzuziehen ist. Die in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken auch unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Situation für die Therapieauswahl den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Literaturverzeichnis

1. Octapharma. Simoctocog alfa. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stockholm: Octapharma AB; 2014.
2. Kannicht C, Ramstrom M, Kohla G, Tiemeyer M, Casademunt E, Walter O, et al. Characterisation of the post-translational modifications of a novel, human cell line-derived recombinant human factor VIII. Thrombosis research. 2013;131(1):78-88.
3. Sandberg H, Kannicht C, Stenlund P, Dadaian M, Oswaldsson U, Cordula C, et al. Functional characteristics of the novel, human-derived recombinant FVIII protein product, human-cl rhFVIII. Thrombosis research. 2012;130(5):808-17.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Turoctocog alfa vom 3. Juli 2014 [cited 2015 Mar 04]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2026/2014-07-03_AM-RL-XII_Turoctocog%20alfa_2014-01-15-D-092_BAnz.pdf.
5. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz. Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) vom 14. November 1980, zuletzt geändert durch Art. 2b G v. 27. März 2014 2014 [cited 2015 Mar 02]. Available from: <http://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/BJNR021470980.html>.
6. Baxter. Fachinformation. ADVATE 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E./ 1500 I.E./2000 I.E./ 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Wien: Baxter AG; Stand: Juli 2014.
7. EMEA. Advate. Scientific Discussion 2005 [cited 2015 Mar 02]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000520/WC500022464.pdf.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 24. März 2015

von 10.03 Uhr bis 11.21 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Simoctocog alfa

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 24. März 2015
von 10.03 Uhr bis 11.21 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Octapharma GmbH**:

Herr Dr. Knaub
Herr Dr. Müller
Herr Moll
Frau Helmich

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Baxter Deutschland GmbH**:

Frau Klimaschewski
Frau Dr. Reichert

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bayer Vital GmbH**:

Frau Dr. Dietze
Herr Dr. Dintsios

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Dr. Wilken
Frau Schulte-Bosse

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)**:

Herr Dr. Klamroth

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.03 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur heutigen mündlichen Anhörung im Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Nuwiq. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. Februar 2015, die zu dem Ergebnis gelangt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt sei, da keine relevanten Daten vorgelegt worden sind. Wir werden uns mit diesen Fragestellungen im Verlaufe der heutigen Anhörung zu beschäftigen haben.

Im Stellungnahmeverfahren haben Stellung genommen zum einen der pharmazeutische Unternehmer, die GTH und die DGHO, der BDDH, Baxter Deutschland, Bayer Vital, CSL Behring, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich begrüße heute hier zur Anhörung Herrn Dr. Knaub, Herrn Dr. Müller, Herrn Moll und Frau Helmich von Octapharma, Frau Klimaschweski und Frau Dr. Reichert von Baxter, Frau Dr. Dietze und Herrn Dr. Dintsios von Bayer Vital, Herrn Dr. Wilken und Frau Schulte-Bosse vom BPI, Herrn Professor Wörmann von der DGHO – Herr Dr. Klamroth von der GTH fehlt noch – sowie Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner vom vfa. Seien Sie uns alle herzlich willkommen.

Wir werden uns heute aus meiner Sicht mit den Anforderungen der EMA an Zulassungsstudien im jetzt zur Bewertung anstehenden Indikationsgebiet zu beschäftigen haben; denn zwischen deren Anforderungen und den Fragestellungen, die sich in der Nutzenbewertung stellen, gibt es durchaus Differenzen. Dann sollten wir uns mit humanplasmatischen Präparaten beschäftigen, die als zVT bestimmt worden sind, die aber nach Auffassung der Fachgesellschaften als Vergleichstherapie für rekombinante Präparate nicht zweckmäßig sind. Das ist etwas, was sehr priorisiert geäußert worden ist. Dann müssen wir uns mit der Frage beschäftigen, wie die Daten in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte für den Vergleich mit der zVT zu bewerten sind bzw. wieso sie nicht vorliegen, dann mit der Hemmkörperbildung sowie mit der Fragestellung: Gibt es ein verringertes Risiko allergischer Reaktionen gegenüber tierischen Immunogenen? Das sind die Sachen, die ich mir herausgeschrieben habe, die ich als relevant ansehe, dass wir heute darüber sprechen. Das soll Sie jedoch nicht präjudizieren.

Ein geschäftsleitender Hinweis. Wir führen wieder Wortprotokoll. Deshalb nennen Sie bitte jeweils Ihren Namen, das entsendende Unternehmen oder die Fachgesellschaft, für die Sie sprechen.

Mein Vorschlag wäre, dass wir zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, kurz seine Stellungnahme und die wesentlichen Punkte vorzutragen. Sie brauchen uns nicht die komplette Stellungnahme vorzulesen. Die haben wir alle gelesen, ausgewertet und schon mehrfach diskutiert. Aber eine kurze Einführung und die aus Ihrer Sicht wesentlichen Punkte würden uns interessieren. Wer macht das? – Herr Müller, bitte.

Herr Dr. Müller (Octapharma): Vielen Dank. – Ich bin in der Geschäftsführung tätig. Ich würde gern ein paar einleitende Worte zur Rationale sagen, die Octapharma bewegt hat, Nuwiq zu entwickeln, und die Spezifika dieses Präparates vorstellen.

Herr Professor Hecken, Sie haben in Ihren einleitenden Worten schon festgehalten, dass es in den Fachgesellschaften Diskussionen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt, rekombinant/plasmatisch. Diese Diskussion, plasmatisch/rekombinant, bestimmt das Feld der Hämophilie A seit Jahrzehnten. Octapharma ist seit Jahrzehnten mit plasmatischen Gerinnungsfaktoren in diesem Sektor tätig. Die Rationale zur Entwicklung von Nuwiq war die, dass ein Brückenschlag versucht wurde, das

Beste aus beiden Welten, rekombinant und plasmatisch, miteinander zu verbinden. Was soll das heißen? Das soll heißen: Wenn man davon ausgeht, dass man eine vergleichbare Wirksamkeit der rekombinanten und der plasmatischen Präparate hat, ist das andere prägende Feld in diesem Bereich Verträglichkeit und Sicherheit. Da gibt es insbesondere zwei große Diskussionsfelder. Das ist zum einen das je nach Gesichtspunkt theoretische Risiko der Übertragung von Pathogenem. In diesem Bereich wird nach überwiegendem Konsens den rekombinanten Präparaten eine größere Sicherheitsmarge zugeordnet. Zum anderen ist es das Feld der Verträglichkeit/Nebenwirkung bezüglich zum einen Unverträglichkeitsreaktionen und zum anderen, weitaus schwerwiegender, der Bildung von Inhibitoren. In diesem Feld, der Bildung von Inhibitoren, gibt es seit der Einführung der rekombinanten Faktoren 1992 eine Diskussion, die bis zum heutigen Tage andauert, dass gegebenenfalls plasmatische, von-Willebrand-haltige Faktoren einen gewissen Vorteil haben könnten. Das wird, wie gesagt, in der Wissenschaft sehr kontrovers diskutiert.

Von daher war die Rationale, eine menschliche, eine humane Zelllinie zu verwenden, um den Faktor VIII zu exprimieren. Warum? Weil die humane Zelllinie bestimmte Eigenschaften in den sogenannten posttranslationalen Modifikationen hat, die tierische Zellen nicht gewährleisten können. Das soll heißen, nach jeder Aminosäuresequenz gibt es entsprechende Anheftungen von Zuckerresten, Glykosylierungen, und auch andere, weitere Modifikationen, zum Beispiel Sulfatierungen. Diese Modifikationen haben erheblichen Einfluss auf die Bindungseigenschaften und generell auf die Eigenschaften des späteren Proteins. Man muss sich das fertige Protein vorstellen: Die sterische Konformität wird zu einem Drittel von Zuckerresten bedeckt. Insofern kann man sich vorstellen, dass das Eigenschaften auf die Interaktion mit anderen Proteinen haben kann.

Wir haben in mehreren In-vitro-Untersuchungen gezeigt, dass die von-Willebrand-Affinität von Nuwiq sehr groß ist. Das hat zur Folge, dass natürlich wenig freier Faktor VIII im Kreislauf zirkulieren kann. Das wurde auch in In-vitro-Untersuchungen gezeigt. Das hat natürlich auch zum Ergebnis, dass durch diese starke Bindungsaffinität potenzielle Bindungsstellen, Epitope für Antikörper, schnell bedeckt sind. Das hat natürlich auch den Einfluss, dass letztendlich jeweils freier Faktor VIII schneller verstoffwechselt wird als gebundener.

Was heißt das? Das heißt letztendlich, die Hoffnung, die wir mit der Entwicklung von Nuwiq verbunden haben, war die, dass wir ein geringeres immunogenes Potenzial haben, anaphylaktoide Reaktionen aufgrund von tierischem Ausgangsmaterial vermeiden können. Wir haben in klinischen Studien, die auch im Dossier enthalten sind, und mit pharmakokinetischen Daten Bioäquivalenz bezüglich Wirksamkeit für Nuwiq belegt. Wir haben auch zeigen können, dass Nuwiq ein, wie wir das sehen, geringes immunogenes Potenzial hat. Woran haben wir das sehen können? Wir haben bis dato in über 200 Patienten, PTPs, bis dato bereits vorbehandelten Patienten, keinen einzigen Inhibitor sehen können. Warum ist das aus unserer Sicht relevant? Weil diese Patienten, die PTPs, als sogenannte immuntolerante Patienten gelten. Sie sind ja behandelt worden. Wenn sich da eine Hemmkörperentwicklung zeitigt, hat das eine besondere Aussagekraft für das immunogene Potenzial des Präparates.

Darüber hinaus haben wir in den klinischen Studien bezüglich der Wirksamkeit gezeigt, dass eine vergleichbare Wirksamkeit zu den von Faktor-VIII-Präparaten erwartbaren Daten gegeben ist. Aus diesem Grund ist für uns auch die Bewertung des IQWiG insbesondere für das Modul 4 nicht ganz nachvollziehbar, weil die Verwertbarkeit der Daten insgesamt aus bestimmten formalistischen Gründen nicht als geeignet oder machbar angesehen wurde. Wir haben das in unserer schriftlichen Stellungnahme bereits adressiert, und wir gehen davon aus, dass wir das entsprechend entkräften konnten; denn in dem Modul 4 wurde sowohl der Zusatznutzen als auch der Wirksamkeitsnutzen von uns entsprechend dargestellt.

Das bringt mich zum Zusatznutzen. Ich habe erwähnt, dass wir sehen, dass wir ein Präparat mit geringem immunogenem Potenzial haben. Wir haben in den Studien insgesamt gesehen, dass Nuwiq aufgrund der Herstellung eine sehr gute Verträglichkeit aufweist. Vor diesem Hintergrund haben wir – zugegebenermaßen nicht in vergleichenden Studien, auch eine Quantifizierung ist aufgrund der wissenschaftlichen Datenlage nicht möglich – einen Zusatznutzen dahin gehend festgestellt, dass, wenn man die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung heranzieht, ein erheblicher Zusatznutzen in der Verringerung schwerwiegender Nebenwirkungen gegeben ist, was ich eingangs erwähnt habe: Inhibitorbildung zum Beispiel bei PTPs und auch Verträglichkeit insgesamt, Verträglichkeitsprofil von Nuwiq.

Das haben wir auch im Modul 4 begründet. Wir haben entsprechende Daten eingereicht, die auch auf Basis der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung geeignet sind, wenn entsprechend klinische Studien nicht durchführbar sind, unmöglich durchzuführen sind oder wenn sie zumindest unverhältnismäßig sind. Das führt mich zu dem Punkt, dass wir natürlich auch sehen, dass die klinischen Studien insgesamt im Feld der Hämophilie gegebenenfalls anders zu beurteilen und zu sehen sind, als das vielleicht in anderen Pharmabereichen stattfindet. Ich meine, es ist kein Geheimnis, dass zum einen sehr limitierte Patientenzahlen vorhanden sind, zum anderen die Endpunkte, die Ziele in klinischen Studien, zum Teil derart geringe Unterschiede haben, dass unverhältnismäßig hohe Patientenzahlen und unverhältnismäßig lange Zeiträume in Anspruch genommen werden müssten. Ich denke, aus diesem Grunde hat der Gesetzgeber aus gutem Grund darauf hingewiesen, dass, wenn Studien entweder unmöglich – dann kommt das Entscheidende – oder unverhältnismäßig sind, entsprechende andere Evidenzen herangezogen werden können, was wir unter anderem mit öffentlich zugänglichen Quellen und den Fachinformationen getan haben.

Des Weiteren ist uns wichtig, darauf hinzuweisen, neben der besonderen Verträglichkeit und dem daraus abgeleitenden Zusatznutzen, dass wir bezüglich der Wirksamkeit – ich hatte es erwähnt – ein Patientenkollektiv haben, das bestimmte Besonderheiten aufweist. Ein weiterer Punkt ist, dass diese Patienten schwer zu randomisieren sind. Das liegt in der Pathophysiologie der Erkrankung bedingt, da patientenindividuell erhebliche Unterschiede im Gelenkstatus, im Grad der Mutation, die wiederum die Schwere der Erkrankung bedingt, liegen. Das hat dazu geführt, dass wir dementsprechend eine Studie konzipiert haben – die soeben beendet wurde; die Ergebnisse liegen uns gerade vor –, in der wir dem mit einer sogenannten personalisierten Prophylaxe Rechnung getragen haben. In dieser Studie konnten wir zeigen, dass Nuwiq ein beeindruckendes Wirksamkeitsprofil hat. Wir konnten zeigen, dass bei 66 Patienten neben der guten Verträglichkeit zu 60 Prozent ein Dosierungsintervall von zweimal wöchentlich möglich war. Wir konnten die jährliche Blutungsrate im Vergleich zur Vortherapie reduzieren. Wir konnten insgesamt bezüglich der Wirtschaftlichkeit die allgemeine Vordosierung um 10 Prozent reduzieren.

An dieser Stelle würde ich gern zu meinem Kollegen Herrn Dr. Knaub überleiten, der für das klinische Programm im Bereich Gerinnung zuständig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Dr. Knaub.

Herr Dr. Knaub (Octapharma): Vielleicht kurz zu den Zulassungsstudien. Die Zulassungsstudien sind gemäß der EMA-Guideline durchgeführt worden, aber nicht nur. Wir haben das Design der Studien auch mit der amerikanischen Zulassungsbehörde besprochen. Dort sind weitere Anforderungen auf uns zugekommen, zum Beispiel objektivierbare Wirksamkeitskriterien. Die sind berücksichtigt worden. Zur Kinetik sind weitere Anforderungen gemacht worden, und auch zur Bewertung der Behandlung von Blutungen mussten wir eine Hypothesentestung hinzufügen. Wir sind also zum einen

der EMA-Guideline gefolgt, haben aber zusätzliche Parameter dazugenommen, um auch der amerikanischen Zulassungsbehörde Genüge zu tun.

Die Daten der Studien haben dazu geführt, dass wir die Zulassung in Europa, aber auch in Kanada und mittlerweile auch in Australien bekommen haben. Die Daten sind bei der FDA eingereicht. Wir sind in der finalen Begutachtung dieser Daten.

Nachdem wir aus den Zulassungsstudien gesehen haben, dass wir eine relativ lange Halblebenszeit von 17,1 Stunden mit einem unglaublichen Bereich von 10 bis 23 Stunden haben, haben wir uns ein Studiendesign überlegt, wie wir dem Rechnung tragen können, dass die Patienten, die eine kürzere Halbwertszeit haben, einer bestimmten Dosierung, einem bestimmten Intervall folgen müssen, um die Blutungsrate wirklich niedrig zu halten. Bei Patienten mit einer Halblebenszeit von 25 Stunden kann das ganz anders aussehen. Das Ziel dieser Studie war, mit einer maximalen Einmaldosis von 60 bis 80 Einheiten das maximal mögliche Intervall für jeden Patienten zu ermitteln, sodass dieser Patient vor der nächsten Gabe noch einen Basisspiegel von über 1 Prozent Faktor-VIII-Aktivität hat.

Diese Studie haben wir Mitte letzten Jahres begonnen. Der erste Patient ist im August aufgenommen worden. Das Design sah so aus, dass zunächst alle Studien eine Pharmakokinetikuntersuchung durchgeführt haben, Blutabnahmen bis zu 72 Stunden. Dann haben die Patienten zunächst mit einer Routineprophylaxe begonnen, also zweimal die Woche oder alle zwei Tage oder dreimal pro Woche, weil natürlich erst die Berechnung der individualisierten Daten stattfinden musste; das dauerte etwa ein bis drei Monate. Wenn dann die Daten vorlagen, sind die Patienten auf die personalisierte Prophylaxe entsprechend der individuellen pharmakokinetischen Parameter umgestellt worden und sind sechs Monate auf diesem therapeutischen Regime geblieben, wobei wir nach vier Monaten eventuell eine Anpassung der Dosierung oder des Intervalls vorgenommen haben, entsprechend des Basispiegels nach zwei Monaten.

Was wir hier gesehen haben, ist genau das, was sich im Prinzip bei den Zulassungsstudien gezeigt hat. Bei den 66 Patienten haben wir einen Bereich der Halblebenszeit von knapp 7 Stunden bis 34 Stunden. Wir sehen, dass 73 Prozent der Patienten bei der individuellen Prophylaxe nicht bluten, keine einzige Blutung hatten. Wir sehen, dass wir etwa 60 Prozent der Patienten auf ein therapeutisches Regime umstellen konnten, zweimal die Woche mindestens oder sogar weniger. Wir hatten Patienten, die nur alle fünf Tage behandelt werden mussten. Und wir konnten die Dosierung um 10 Prozent im Vergleich zur Routineprophylaxe senken. Der erste Teil hatte etwa drei Monate gedauert. In diesem Zeitraum hatten wir Routineprophylaxe behandelt. Wir konnten die wöchentliche Dosis, wie gesagt, um 10 Prozent senken.

Wir sehen auch, dass die Blutungsrate relativ niedrig war, also über den gesamten Zeitraum der sechs Monate individueller Prophylaxe haben wir eine annualisierte Blutungsrate von 1,45, was eine Halbierung im Vergleich zur Routineprophylaxe bedeutet, also in den ersten drei Monaten, wo wir eine annualisierte Blutungsrate von 3 sehen. Das heißt letztendlich, mit einer niedrigen Dosis, mit einem erweitertem Dosierungsintervall von zweimal pro Woche oder weniger zeigen wir eine niedrige Blutungsrate, und 73 Prozent der Patienten haben überhaupt nicht geblutet. Die mediane Blutungsrate war übrigens 0, der Mean war 1,4.

Was heißt das jetzt? Uns sind keine publizierten Daten von den bisher auf dem Markt befindlichen Faktoren bekannt, die ein solches Ergebnis zeigen, dass wir also das Dosisintervall verringern können, was wirklich eine Convenience für den Patienten ist, und auch die Dosis verringern können. Wenn wir uns die Daten von dem ersten sogenannten halbwertszeitverlängernden Präparat ansehen, das in den USA zugelassen wurde, dann sehen wir, dass unsere Daten sich von diesem Präparat nicht unterscheiden, und unser Präparat ist nicht modifiziert. Dort wurde publiziert, dass etwa 66 Pro-

zent der Patienten auf ein Dosisintervall von zweimal pro Woche oder weniger gesetzt werden konnten. Wir sind bei 60 Prozent der Patienten. Die Blutungsrate lag über 2, bei 2,8; wir sind bei 1,4. Dort haben etwa 45 Prozent der Patienten nicht geblutet, bei uns waren es 73 Prozent der Patienten.

Anhand dieser Studie, die wir natürlich erst, nachdem wir Daten aus den Zulassungsstudien hatten, durchführen konnten und durchgeführt haben, sehen wir, dass Nuwiq sich doch unterscheidet, obwohl wir keine Veränderung von dem vorgenommen haben, was wir bisher auf dem Markt sehen, und sehr nahe an dem ist, was jetzt auf uns zukommen wird, zunächst in den USA, den sogenannten halbwertszeitverlängernden Produkten, die durch Pegylierung oder Fc-Fusion modifiziert wurden.

Zusätzlich sind wir jetzt dabei, eine PUP-Studie durchzuführen, wie Herr Müller schon sagte, um das theoretische Risiko, das wir sehen, da wir keine immunogenen Epitope haben, wie wir es bei Präparaten aus Hamsterzellen sehen, belegen zu können, dass unser Präparat weniger immunogen ist. Diese Studie läuft. Wir haben mittlerweile 64 Patienten gescreent, 51 sind behandelt. Die erste geplante Zwischenauswertung ist entsprechend der EMA-Guideline nach 50 Patienten mit 50 Expositionstagen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. War es das? – Okay. – Herzlichen Dank für diese sehr ausführliche Einführung, die Sie gegeben haben. Ich habe eine Frage zu dem, was Sie, Herr Dr. Knaub, am Ende vorgetragen haben. Es ist eine Reihe von Dingen vorgetragen, die die Wirksamkeit betreffen, die die Zulassung als solche betreffen. Die Frage, die wir zu beurteilen haben, ist der Zusatznutzen gegenüber einer zVT. Erstes Fragezeichen: Was ist die richtige zweckmäßige Vergleichstherapie? Das hatte ich eingangs dargestellt. Von einer Reihe von Stellungnehmern wird darauf hingewiesen, dass gemäß EMA die aus Blutplasma gewonnenen und rekombinant hergestellten Blutgerinnungspräparate entweder nicht als bioäquivalent anzusehen sind und damit nicht austauschbar seien oder dass Effektivität und Sicherheit irgendwelchen unterschiedlichen Gegebenheiten folgen. Insofern ist für mich zunächst einmal die Frage wichtig: Wie können wir eine zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht der Stellungnehmer definieren?

Zweite Frage, die an den pharmazeutischen Unternehmer, an Herrn Knaub, geht. Sie haben eine ganze Reihe von Daten, die einen Zusatznutzen belegen sollen, dargestellt. Für mich stellt sich ganz konkret die Frage nach der Datengrundlage. Ist es ausschließlich Fachinformation, oder gibt es weitergehende Datengrundlagen? Denn auch von Stellungnehmern ist relativ deutlich ausgeführt worden, dass keine Daten in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität oder Lebensqualität gegenüber der zVT vorlägen. Wenn Sie jetzt von Dosisreduktion etc. sprechen, dann sind das Kriterien, die möglicherweise darunter subsumierbar wären. Deshalb nochmals ganz konkret die Frage: Ist das Fachinformation, oder gibt es noch andere Datengrundlagen, auf die Sie diese Aussagen stützen können und aus denen dann Evidenz generiert werden könnte?

Herr Dr. Knaub (Octapharma): Das ist eine neue Studie. Diese Daten befinden sich noch nicht in der Fachinformation, weil wir diese Studie erst letztes Jahr angefangen haben. Die Studie ist jetzt finalisiert. Wir haben letzten Freitag die finalen Tabellen und Listings bekommen. Der Abschlussbericht wird in etwa sechs Wochen vorliegen. Wir haben allerdings eine Zwischenauswertung mit 30 Patienten gemacht, wo wir ähnliche Daten sehen. Die sind mit der finalen Auswertung bestätigt worden. Meines Wissens ist diese Zwischenauswertung mit dem Dossier eingereicht worden. Aber es befindet sich eben noch nicht in der Fachinformation. Es sind ganz neue Daten. Wie gesagt, der Bericht liegt in etwa sechs Wochen vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte nur kurz zu einem Punkt Stellung nehmen, den Sie ausgeführt haben. Sie haben beschrieben, wir hätten in der Dossierbewertung aus formalistischen Gründen darauf verzichtet, Ihre Evidenz zu betrachten. Wir konnten die von Ihnen vorgelegten Daten nicht auswerten, weil Sie keine systematische Recherche für die zweckmäßige Vergleichstherapie vorgelegt haben. Das ist ganz sicherlich kein formalistischer Grund. Die systematische Zusammenstellung der Evidenz, die zu betrachten ist, ist ein Grundpfeiler der evidenzbasierten Medizin. Das ist eine wesentliche inhaltliche Qualität jeder Ausarbeitung auf Basis der Methoden der evidenzbasierten Medizin und damit ganz sicherlich kein formalistischer Grund.

(Herr Dr. Müller (Octapharma): Ich würde gerne direkt darauf antworten!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, machen Sie das, Herr Müller.

Herr Dr. Müller (Octapharma): Das sehen wir anders. Das sehen wir deswegen anders, weil Sie selber in Ihren Dossievorgaben bestimmte Einschränkungen machen. Wir haben den Zusatznutzen nicht generiert auf Basis vergleichender Studien, sondern wir haben ihn auf der Basis von Fachinformationen generiert. Nach dem eigenen Wortlaut Ihrer Vorgaben ist nur dann eine systematische bibliografische Recherche notwendig, wenn Sie das auf der Basis vergleichender Studien machen. Zudem kommt der Umstand dazu, dass im Modul 4 neben dem Zusatznutzen auch die Wirksamkeit, also der Nutzen, entsprechend mit klinischen Daten belegt wurde. Dafür ist überhaupt keine bibliografische Recherche notwendig. Das ist einfach der formale Aspekt.

Zu dem inhaltlichen Aspekt. Was ich im Eingangsstatement versucht habe deutlich zu machen, ist, dass der Gesetzgeber durchaus Differenzierungen gegeben hat, wenn man davon redet, dass man eine seltene Erkrankung mit eingeschränkten Patientenzahlen hat. Wenn dann vergleichende Studien als unverhältnismäßig anzusehen sind, sind andere Evidenzgrade in der Anführung möglich, um einen Zusatznutzen zu belegen. Im Übrigen differenziert zum Beispiel die Leitlinie der EMA für die klinischen Prüfungen bei Patienten mit kleiner Population durchaus, indem sie sagt, es sind klinisch relevante, interpretierbare Ergebnisse statistischen Signifikanzen vorzuziehen. Insofern ist da, denke ich, grundsätzlich zu hinterfragen, inwieweit die von Ihnen angefügte evidenzbasierte Logik, die Sie sehr stringent durchziehen, in diesem Falle wirklich zum Zuge kommt.

Insofern: Es gibt nach unserer Erkenntnis keine vergleichenden klinischen Studien bezüglich der Verträglichkeit in diesem Bereich. Wir haben die Fachinformationen zugrunde gelegt. Die Fachinformationen bilden nach unserem Dafürhalten derzeit die beste Grundlage, um einen Vergleich anzustellen, alldieweil mehrere Dinge zusammenkommen. Zum einen sind die gesamten klinischen Studien, alle, die publiziert worden sind, in den Fachinformationen enthalten. Zum Zweiten ist laut dem Arzneimittelgesetz jeder pharmazeutische Unternehmer gehalten, jegliche Informationen und Kenntnisse, die das Risiko/Nutzen-Verhältnis in irgendeiner Weise beeinflussen können, den Bundesoberbehörden zu melden. Zusätzlich, wie Sie wissen, fließen diese Informationen über PSURs, Periodic Safety Update Reports, in die Fachinformationen ein. Das ist bei klinischen Studien, solange sie noch nicht publiziert wurden, nicht der Fall. Aber trotzdem: Informationen zur Verträglichkeit auch in klinischen Studien, auch wenn sie noch nicht publiziert wurden, sind aufgrund der gesetzlichen Grundlagen in die Fachinformationen einzubringen. Von daher bildet nach unserem Dafürhalten das eine sehr rationale Grundlage.

Was den formalen Ansatz, den Sie angesprochen haben, angeht, dass es eine Grundlage dafür gibt, das Modul 4 nicht so zu beurteilen: Ich bin vielleicht rechtlich nicht der Experte, aber ich meine, dass der BPI, der in diesem Thema drin ist, Stellung nehmen könnte. Denn ich meine, in diesem Bereich vom BPI etwas gehört zu haben, der genau diesen konkreten Fall schon beurteilt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schulte-Bosse hatte sich vorausahnend, dass Sie auf den BPI verweisen, gemeldet. Sie entspricht also Ihrer Bitte, für den BPI hier Stellung zu nehmen. Bitte schön, Frau Schulte-Bosse.

Frau Schulte-Bosse (BPI): Danke, Herr Professor Hecken. – Ich würde gerne aus juristischer Sicht etwas zu dem Vorwurf des IQWiG sagen, dass hier unvollständige Daten vorgelegt wurden. Die Dossievorgaben fordern im Punkt 4.3.1 ausdrücklich eine bibliografische Recherche zur zVT immer nur dann, wenn der Zusatznutzen, der beansprucht wird, auf Basis dieser Studien bewertet wird. Das IQWiG interpretiert das jetzt so, dass immer alle Daten, die zur Bewertung herangezogen werden, aufgrund der bibliografischen Recherche generiert werden müssen. Dem ist aber nicht so. Würde man das fordern, würde man, so meine ich, die Dossievorgaben zulasten des pharmazeutischen Unternehmers ganz klar erweitern. Es ist ja so, die näheren Einzelheiten der Nutzenbewertung finden wir einmal in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, andererseits in der Verfahrensordnung, wo die Formate und auch die Gliederungsvorgaben genau beschrieben sind. Diese Formatvorlagen sind, so meinen wir, sowohl positiv als auch negativ abschließend. Darauf muss sich der pharmazeutische Unternehmer verlassen können. Das war ausdrücklicher Wille des Gesetzgebers, der gesagt hat, der pharmazeutische Unternehmer braucht hier eine ausreichende notwendige Planungssicherheit, die genau durch diese Vorgaben hergestellt werden soll.

Es ist im Fall von Octapharma so, dass der Zusatznutzen im Abschnitt „Weitere Untersuchungen“ nicht auf Basis von Studien begründet wurde, sondern auf Basis von Fachinformationen und öffentlich zugänglichen Daten der Zulassungsbehörden. Wenn also der Zusatznutzen gerade nicht auf Basis solcher Studien beansprucht wird, dann muss man laut Dossievorgaben, so meine ich, keine bibliografische Literaturrecherche durchführen. Somit meinen wir, dass das Dossier hier vollständig ist.

Vielleicht hilft ein Vergleich zu einem anderen rekombinanten Faktor-VIII-Produkt, das das AMNOG-Verfahren bereits durchlaufen hat, Turoctocog alfa. Es ist vom IQWiG bewertet worden. Die haben damals in dem Abschnitt „Weitere Untersuchungen“ den Zusatznutzen nur – so nenne ich es jetzt – auf allgemeine Überlegungen zur Verbesserung der Integration in ein normales Leben und Verbesserung der Versorgungssicherheit gegründet. Im Fall von Turoctocog alfa hat das IQWiG den Punkt der Vollständigkeit nicht thematisiert, hat die Daten zwar als nicht geeignet angesehen, hat aber nicht den Vorwurf der vollen Unvollständigkeit erhoben. Wenn man sich den Sinn und Zweck der Vorschrift in § 6 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ansieht, dass Arzneimittel einer Wirkstoffklasse auch hinsichtlich der zVT gleich zu behandeln sind, meine ich, dass Simoctocog alfa nicht ungleich behandelt werden darf.

Fazit: Die Modulvorlagen sind abschließend, geben letztlich die Forderungen nach einer bibliografischen Literaturrecherche so nicht her. Somit kann man sagen, dass das vorgelegte Dossier vollständig ist. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Die Unvollständigkeit haben wir nicht festgestellt. Sonst gälte der Zusatznutzen als nicht belegt. Wenn das IQWiG daraus resultierend auf Unvollständigkeit plädiert hätte, wäre die Bewertung anders. Hier wird ein Zusatznutzen faktisch als nicht gegeben angesehen. Insofern muss man da sehr sauber unterscheiden, wie man die Begrifflichkeit „Vollständigkeit“ verwendet. Denn im juristisch formalen Sinn ist die Rechtsfolge eines unvollständigen Dossiers, dass der Zusatznutzen als nicht belegt gilt. – Das nur der sprachlichen Genauigkeit halber. – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Ich entnehme Ihren Ausführungen, dass Sie Ihren Zusatznutzen nicht auf Basis von Studien nach den Standards der evidenzbasierten Medizin nachweisen wollen. So interpretiere

ich jetzt Ihre Ausführungen. Denn wenn Sie das auf Basis von Studien nach den Standards der evidenzbasierten Medizin nachweisen wollten, müssten Sie zwingend eine systematische Zusammenstellung der Literatur vornehmen. Wie gesagt, das ist einer der Grundpfeiler der evidenzbasierten Medizin. Sie ziehen an einer Stelle in Ihren Stellungnahmen *Cochrane Reviews* und das *Cochrane-Handbuch* heran. Es besteht überhaupt kein Zweifel, dass für eine Ableitung von Ergebnissen auf Basis der Standards der evidenzbasierten Medizin eine systematische Zusammenstellung der Evidenz notwendig ist. Ich verstehe Ihre Ausführungen jetzt so, dass gar nicht Ihr Ziel ist, Ihren Zusatznutzen nach den Standards der evidenzbasierten Medizin auf Basis von Studien darzulegen, sondern dass Sie einen anderen Weg gewählt haben.

Unsere Aussage in der Dossierbewertung bezieht sich auf einen Nachweis auf Basis von Studien nach den Methoden der evidenzbasierten Medizin. Das beinhaltet übrigens nicht, dass das notgedrungenerweise direkt vergleichende Studien sind. Wir hätten natürlich auch eine Gegenüberstellung von Ergebnissen mit Simoctocog alfa und Octocog alfa auf Basis nicht direkt vergleichender Studien bewertet, wenn diese Evidenz denn systematisch zusammengestellt worden wäre. Dann kommt natürlich immer die Frage auf: Wie aussagekräftig ist das? Das muss man im Einzelfall bewerten. Aber das Problem, das in Ihrem Dossier vorlag, war die nicht systematische Zusammenstellung der Evidenz.

(Herr Dr. Müller (Octapharma): Danke!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich erteile das Wort. – Danke schön, Frau Wieseler. Herr Dr. Müller, bitte schön. – Damit das hier nicht in einen wilden Diskurs ausartet.

Herr Dr. Müller (Octapharma): Selbstverständlich. Herzlichen Dank. – Ich würde gerne direkt darauf antworten. Sie haben eine Stellungnahme abgegeben. Das haben wir auch getan. Wir haben darauf hingewiesen, dass aufgrund der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom Gesetzgeber festgehalten ist, dass, wenn klinisch vergleichende Studien unmöglich oder unverhältnismäßig sind, in einer entsprechenden Abstufung verschiedene andere Evidenzgrade möglich sind. Das habe ich eingangs ausgeführt. Wir gehen davon aus, dass eine vergleichende Studie bezüglich der Verträglichkeit in diesem Bereich nicht praktikabel ist. Sie selber haben gerade schon darauf hingewiesen, dass Sie gegebenenfalls vergleichende Studien, die keinen direkten Vergleich haben, sondern aus der Literatur stammen, diesbezüglich akzeptiert hätten. Wir hatten darauf hingewiesen, dass in den Fachinformationen die gesamten Studien angesprochen werden. In Ihrer Erwiderung hatten Sie eine Studie aufgeführt, die in der entsprechenden Fachinformation des Präparates enthalten ist. Von daher sind die Fachinformationen durchaus eine Möglichkeit, nach § 5 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung evidenzbasiert einen Vergleich anzustellen, sogar besser geeignet als willkürlich einzelne Studien, wo ich letztendlich nicht alle Patienten inkludiert habe, wo ich bestimmte Randomisierungsparameter berücksichtigen muss. Sie haben es richtig gesagt – da bin ich bei Ihnen –, dass Sie gegebenenfalls Probleme gehabt hätten, weil die Vergleichbarkeit aufgrund der Randomisierung dieser Patienten bei einzelnen Studien in diesem Bereich – nach unserem Dafürhalten – nicht gegeben ist. Von daher braucht es ein möglichst großes Patientenkollektiv, das in den Fachinformationen gegeben ist, weil da letztendlich alle Studien und auch die tägliche Anwendung einfließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich möchte an dieser Stelle sagen, damit wir hier die Zeit nicht mit Selbstverständlichkeiten vergeuden: Wir kennen die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung. Wir wissen, dass bestverfügbare Evidenz Grundlage der Bewertung in den Fällen sein kann und sein muss, in denen andere Evidenz nicht verfügbar ist oder unter verhältnismäßigen Umständen nicht generierbar ist. Wir wissen auch, dass daraus ableitbar selbstverständlich unterschiedliche Anforderungen an die Vorlage des pharmazeutischen Unternehmers gemacht werden. Für mich ist der ent-

scheidende Punkt: Wo sind auf der Basis auch einer abgeschwächten Evidenz belastbare Daten, die bewertet werden können? Ich sehe in der Fachinformation zum Beispiel einen Warnhinweis gegen Maus- und Hamsterproteine. Das ist ein sehr wichtiger Sachverhalt. Nur ist die Frage, die sich mir an dieser Stelle stellt, bevor wir hier apokalyptische Diskussionen führen: Welche Relevanz auf welcher Datengrundlage hat das? – Erste Aussage.

Zweite Aussage, jetzt bezogen auf Frau Wieseler, und das adressiert Frau Wieseler und nicht die formale Unvollständigkeit: Gibt es einen Beibringungsgrundsatz des pharmazeutischen Unternehmers, dass er sich die Mühe macht und sagt: Ich lege eben einmal vor, was es an Studien gibt, oder gibt es einen Amtsermittlungsgrundsatz, indem man dem IQWiG die Fachinformationen vor die Füße wirft und sagt: Sucht euch heraus, was möglicherweise geeignet ist, um Evidenz zu generieren? – Das nur, damit wir nicht aneinander vorbeidiskutieren und kryptisch, apokalyptisch und galaktisch die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung diskutieren. Daran ist mir sehr gelegen, weil mich mehr die Frage interessiert, was die zweckmäßige Vergleichstherapie ist – hierzu sind ein paar interessante Aussagen gemacht worden –, als die Frage, wie formale Gesichtspunkte zu bewerten sind, die sicherlich eine Relevanz haben, die am Ende aber das Fehlen von aussagekräftigen Daten jedenfalls aus meiner Sicht nicht unbedingt zu ersetzen vermögen. – Das einfach nur als Zwischenfazit, ohne damit parteiisch oder wertend sein zu wollen. – Frau Dr. Müller, Sie hatten sich gemeldet.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich werde jetzt nicht auf die rechtliche Fragestellung eingehen. Das kann ich auch nicht, weil ich davon nichts verstehe. Ich habe einfach noch eine Frage. Es betrifft die zVT. Die Frage richtet sich an Sie als Unternehmer oder auch an die Fachgesellschaften. Sie haben einen Vorteil postuliert, dafür allerdings keine Daten vorgelegt, soweit ich das verstanden habe. Sie sagen, bei der Hemmkörperbildung geht es möglicherweise in Richtung Vorteile wie bei plasmatischen Präparaten; es könnte in diese Richtung gehen, wo man zumindest einen Vorteil postuliert. Gleichzeitig sagen Sie bezüglich des potenziellen Infektionsrisikos: Vorsichtigerweise geht es eher in Richtung der rekombinanten Präparate. Sie sagen einfach, Sie wollen einen Zwitter, Sie wollen sozusagen die Vorteile beider Gruppen darstellen. Das ist eigentlich hochinteressant. Meine Frage ist: Warum dann keinen Vergleich in irgendeiner Art und Weise, ob direkten Vergleich oder adjustierten indirekten Vergleich, wenn es nicht zumutbar ist, gegen genau diese beiden Wirkstoffgruppen? Das ist das eine. Wenn Sie da Ihren Vorteil sehen, warum ist in diesem speziellen Fall die zVT, die sowohl die plasmatischen als auch die rekombinanten Präparate benennt, nicht angemessen? Diese Frage richtet sich vielleicht auch an die Fachgesellschaften. Wir haben das bei einem anderen Präparat schon einmal diskutiert. Aber da waren die Voraussetzungen vielleicht auch etwas anders.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Helmich, bitte.

Frau Helmich (Octapharma): Zunächst möchte ich auf den Punkt der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingehen und kurz erläutern, wie wir da vorgegangen sind. Es gab ein Beratungsgespräch mit dem G-BA mit dem Ergebnis, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie aus plasmatischen oder rekombinanten Faktor-VIII-Konzentraten besteht. Dort wurde auch festgelegt, dass die Zielpopulation substitutionspflichtige Hämophilie-A-Patienten sind. Grundsätzlich stimmen wir mit dem G-BA dahin gehend überein, dass der Ersatz des fehlenden Faktors VIII bei diesen Patienten, die für Faktor VIII substitutionspflichtig sind, die beste Therapieoption ist, ungeachtet ob man dafür einen plasmatischen oder einen rekombinanten Faktor VIII verwendet. Allerdings beschränken wir uns dann auf rekombinante Faktor-VIII-Konzentrate, weil, wie eben schon kurz angeklungen, es Unterschiede in diesen beiden Präparategruppen gibt, die sich aus der Herstellung, aus der Herkunft des Ausgangsmaterials ergeben. Dazu ist auch festzuhalten – das ist ein Grund für die Problematik, in der wir uns befinden –, die plasmatischen Faktor-VIII-Konzentrate haben inzwischen einen sehr hohen Si-

cherheitsstandard erreicht. Es wird jetzt noch ein theoretisches, ein Restrisiko diskutiert für noch unbekannte Viren oder Parovirus B 19. Aus diesem Grund – wie vielleicht auch bekannt ist – enthalten die Fachinformationen aller plasmatischer Faktor-VIII-Konzentrate entsprechende Hinweise auf die mögliche Übertragung von Infektionserregern, dass die nicht ausgeschlossen werden kann, auf das Risiko noch unbekannter Viren und auf das Risiko von nicht umhüllten Viren wie Parovirus B 19.

Jetzt ist die kritische Frage: Wie könnte das in einer klinischen Studie belegt werden? Dazu ist anzumerken, dass in der EMA-Guideline zur Durchführung der klinischen Prüfungen bei rekombinantem und plasmatischem Faktor VIII selbst für plasmatische Faktor-VIII-Präparate für die Zulassung kein Nachweis, also keine klinische Überprüfung für lipidumhüllte Viren gefordert wird, aufgrund der Tatsache, dass die Maßnahmen der Spenderselektion und der Virusinaktivierungsverfahren, die bei diesen Präparaten heutzutage angewendet werden, eine solch hohe Sicherheit gewährleisten, und in Bezug auf die nicht lipidumhüllten Viren heißt es weiter, dass die Sicherheit nicht adäquat in klinischen Studien überprüft werden kann. Das heißt also, bei der Gruppe der plasmatischen Präparate ist es schon nicht möglich, klinische Prüfungen zur Überprüfung dieser Fragestellung durchzuführen.

Jetzt zu der Frage: Wie wäre es dann möglich, die verbesserte Sicherheit der rekombinanten Präparate aufgrund des Herstellungsprozesses zu belegen, wenn es in diesem Fall schon für den Komparator, also das plasmatische Produkt, nicht möglich ist? Eine solche Überprüfung wäre erst recht nicht durchzuführen. Genau aus diesem Grunde sind wir der Meinung, dass diese Besonderheit, die sich nun einmal bei der Hämophilieindikation ergibt, und das Dilemma, das hier vorliegt, bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie unbedingt berücksichtigt werden müssen und dass die zweckmäßige Vergleichstherapie für ein rekombinantes Präparat aus diesem Grund nur ein rekombinantes Faktor-VIII-Präparat sein kann. Genau deswegen haben wir rekombinanten Faktor VIII bzw. Octocog alfa als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, beantwortet?

Frau Dr. Chr. Müller: Ich konnte der Argumentation am Anfang ganz gut folgen, zum Schluss nicht mehr so ganz. Wenn ich es kurz zusammenfassen darf: Sie sagen im Prinzip, Sie postulieren einen Vorteil gegenüber beiden Gruppen, aber er ist nicht nachweisbar, weil für plasmatische Präparate ohnehin, der EMA folgend, nicht nachweisbar wäre, dass sie überhaupt sicher sind – so würde ich das jetzt verstehen –, der Herstellungsprozess usw., es ist zumindest nicht nachgewiesen. Das ist sozusagen der Grund, weshalb Sie sagen, wenn da schon nicht nachgewiesen ist, dass Sie die Sicherheit haben, die Sie haben sollten, dann können Sie sich auch nicht damit vergleichen. Das ist die Argumentation, oder habe ich das falsch verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Helmich, bitte.

Frau Helmich (Octapharma): Da habe ich mich etwas ungenau ausgedrückt. Die Tatsache, dass die EMA keine klinischen Studien zu dem Thema Virussicherheit bei plasmatischen Präparaten fordert, liegt nicht daran, dass die nicht gegeben ist, sondern gerade darin, dass sie gegeben ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Richtig.

Frau Helmich (Octapharma): Die Maßnahmen, angefangen von der Spenderselektion, Spendentesung, die Maßnahmen, die die Hersteller in den Herstellungsverfahren zur Virusinaktivierung durchführen, greifen alle so gut, dass die Präparate mittlerweile einen sehr hohen Sicherheitsstandard erreicht haben. Das Auftreten einer Virusübertragung ist ein so seltenes Ereignis, dass es mit den zur

Verfügung stehenden Patienten gar nicht zu messen und zu überprüfen ist, oder die Studien müssten riesige Patientenpopulationen einschließen oder extrem lange dauern.

Frau Dr. Chr. Müller: Okay, ich habe es verstanden. Das Restrisiko ist zumindest im Moment so gering, dass der Endpunkt praktisch nicht erreicht werden würde, wenn man denn darauf abheben würde.

(Frau Helmich (Octapharma): Ja!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich will an dieser Stelle einführen, dass wir vor der Beratung hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausdrücklich sehr intensiv Kontakt mit dem PEI hatten. Das PEI hat zum einen das bestätigt, was Frau Helmich jetzt sagt, was die Blutplasmapräparate angeht. Es hat auch gesagt, es gibt aus seiner Sicht weder einen Vorzug für die Blutplasmapräparate noch für die rekombinant hergestellten. Deshalb konnte aus Sicht des Paul-Ehrlich-Instituts dieser Dualismus in der zweckmäßigen Vergleichstherapie gegeben sein. Das widerspricht, bezogen auf die unmittelbar aus dem Blutplasma gewonnenen Präparate, dem, was die Fachgesellschaften gesagt haben: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben, weil unterschiedliche Mechanismen Platz greifen. Herr Professor Wörmann, Sie haben zum Beispiel die unterschiedlichen Sicherheitsprofile, die arzneilich unterschiedlichen Bestandteile, zum Beispiel den von-Willebrand-Faktor in plasmatischen Präparaten, angesprochen. Vielleicht sagen Sie aus Ihrer Sicht etwas zur zVT.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir nehmen die Diskussion auf, die wir bei Turoctocog alfa schon hatten. Wir haben uns beim letzten Mal schon klar positioniert: Für die scharfen Endpunkte, Überlebensvorteil, Blutungsbeherrschung, Prophylaxe von Blutung, sind die Präparate gleichwertig. Die plasmatischen und die rekombinanten haben keinen Unterschied, was diese harten Endpunkte angeht, die die Bundesärztekammer in ihren Leitlinien definiert hat. Praktisch ist es in Deutschland trotzdem so, dass eine vergleichende Studie heute nicht möglich wäre. Das hat aber andere Gründe. Das entscheiden die Eltern heute. Wenn Sie heute einen Bluter, ein Kind, einstellen müssen, dann entscheiden die Eltern, ob sie plasmatische Präparate akzeptieren oder rekombinante. Die entscheiden sich zu 90 Prozent für rekombinante. Das läuft nicht immer über den Kopf, aber allein das Risiko, dass ein Virus drin ist, der irgendwann einmal entdeckt wird, lässt die Eltern sich für den rekombinanten Faktor entscheiden. Deswegen haben wir gesagt – um eine solche Studie geht es jetzt nicht –, wenn rekombinant gewählt wird, dann ist heute die Entscheidung, welches von den rekombinanten genommen wird. Dann ist die erste Entscheidung schon nicht mehr zutreffend. Deswegen haben wir gedacht, in diesem zweiten Schritt des Algorithmus für eine Therapie ist es richtig, sich auf die rekombinanten zu beziehen. Das hat das IQWiG dann übernommen. Das können wir gut nachvollziehen. Ich glaube schon, dass heute eine Studie durchführbar ist. Wahrscheinlich müsste man die Probanden in anderen Ländern dafür bezahlen. Aber ich glaube nicht, dass das in Deutschland noch durchführbar wäre. Das wird den Eltern, glaube ich, nicht mehr gerecht. Insofern würden wir dazu stehen, dass wir uns für ein rekombinantes Präparat entschieden haben, weil das der Behandlungsrealität entspricht, auch wenn die ganz scharfen Endpunkte dafür nicht da sind.

Was die Antikörper angeht, die Diskussion zu den Alloantikörpern: Soweit die publizierten Daten für Simoctocog alfa da sind, gab es bisher keine Alloantikörper. Das hat ein hohes Sicherheitsprofil. Die Diskussion mit den Hamstereiweißen: Da muss ich jetzt kritisieren, es steht dort nicht drin, dass das ein Vorteil sein könnte. Unsere Hämostaseologen haben gesagt, dass sie schauen, ob potenziell die Kinder mit Hamstern etwas zu tun haben und ob da eine Allergie vorliegt. Dann wäre im Grunde dieses Präparat einzusetzen, weil die anderen diese Allergie machen können und bei Humanem eben nicht machen können. Insofern kam das aus der Praxis, von den Hämostaseologen, die die Präparate einsetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Sie postulieren einen Vorteil bezüglich der Antikörperbildung oder Inhibitorbildung. Wann sind da Daten gegenüber Vergleichspräparaten zu erwarten? Es ist auch etwas, was spannend wäre, wenn man da einen Vorteil sieht. Bislang liegen die nicht vor. Aber wann ist da etwas zu erwarten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Knaub, bitte.

Herr Dr. Knaub (Octapharma): Die Studie läuft, wie gesagt. Wir haben jetzt etwas über 60 Patienten gescreent. Die sind natürlich nicht alle behandelt. 50 von denen haben mit der Behandlung angefangen. Die sind teilweise auf Bedarfstherapie oder Prophylaxe. Das schreiben wir dem Prüfarzt nicht vor. Wir denken, dass wir die erste Zwischenauswertung Mitte/Ende nächsten Jahres haben werden, wie nach der EMA-Guideline gefordert, um das auch in die Packungsbeilage zu bekommen, nach 50 vorher unbehandelten Patienten mit 50 Expositionstagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ist das eine Vergleichsstudie, oder ist das wieder nur Ihr Präparat, das Sie vergleichen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knaub, bitte,

Herr Dr. Knaub (Octapharma): Das ist keine vergleichende Studie, das ist die Studie, die nach der EMA-Guideline gefordert wird, also insgesamt 100 vorher unbehandelte Patienten über 100 Expositionstage. Nach der publizierten Datenlänge liegt die Inhibitorrate bei den anderen rekombinanten Präparaten im Moment bei etwa 30 Prozent. Es ist eine reine Rechenaufgabe. Wenn ich meinetwegen eine kontrollierte randomisierte Studie machen würde und alleine die Hypothese aufstellen würde, ich möchte eine Reduktion auf 20 Prozent, dann sprechen wir von Hunderten von Patienten, und dann sind diese Patienten auch nicht gleich. Die haben unterschiedliche Mutationen, das heißt, da müsste ich auch stratifizieren. Um wirklich eine statistisch relevante Aussage machen zu können, sprechen wir von Patientenzahlen und Studiendauern: Vor meiner Rente wäre diese Studie nicht finalisiert. Das ist praktisch fast nicht möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Bickel.

Frau Bickel: Gibt es denn – vielleicht auch an die Fachgesellschaften – eine Dauer, wann die Antikörper auftreten? Gibt es Unterschiede?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal Herr Knaub, bitte.

Herr Dr. Knaub (Octapharma): Die meisten Hemmkörper treten innerhalb der ersten 20 Expositionstage auf, ganz wenige auch noch mal zwischen dem 20. und 40./50. Expositionstag. Die goldene Grenze sind deswegen 50 Expositionstage. Das steht auch in der Guideline. Wenn man 50 PUPs mit 50 Expositionstagen hat, kann man das einreichen. Dann bekommt man die Indikation zur Behandlung von PUPs in die Fachinformation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Müller.

Herr Dr. Müller (Octapharma): Ich wollte auf den Punkt mit der Stratifizierung zurückkommen. Vielleicht ist das in der Diskussion nicht ganz zum Tragen gekommen, was die Problematik dieser Indika-

tion angeht. Wenn wir von randomisierten vergleichbaren Studien sprechen, dann müssten wir vergleichbare Studienpopulationen haben. Das ist das, was wir in der Studie, die wir eingangs erwähnt haben, der personalisierten Prophylaxe, noch einmal verstärkt festgestellt haben. Ich habe eine enorme Spannweite an Patienten mit Verstoffwechselung des Faktors VIII. Die geht von 7 Stunden bis 32 Stunden. Ich habe eine Riesenauswahl verschiedener Genmutationen, die die Grundlage für diese Erkrankung, die Hämophilie A, bilden. Das hat wieder unterschiedliche Schweregrade zur Folge. Die ethnische Herkunft, Kaukasier oder zum Beispiel Black People, hat relativ großen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit, ob ein Hemmkörper gebildet wird oder nicht. Dann ist der Zeitpunkt relevant, wann ich mit der Prophylaxe starte, ob ich in der Blutungsepisode starte. Das sind alles Kriterien, die sind von den Fachgesellschaften gelistet, verschiedenste Risikofaktoren, die für diese Nebenwirkungen mitverantwortlich sind. Dann eine vergleichende Studie, wo ich erst einmal nur zwei Präparate miteinander vergleichen könnte, mit einem relativ kleinen Unterschied, mit einer gleichen Stratifizierung hinzubekommen, das ist, wie Herr Knaub sagt, schlichterding nicht praktikabel. Das ist auch der Grund, warum es die nicht gibt. Es ist nicht so, dass das keiner will. Es ist nur letztendlich mit den vorhandenen Patienten nicht machbar. Dann kommt noch dazu: Wir reden über zwei verschiedene Klientelen, PUPs, die bis dato nicht behandelten Patienten, Kinder, und dann reden wir über die vorher behandelten Patienten, die 200 Patienten, bei denen bis dato kein Hemmkörper aufgetreten ist, was bei uns in klinischen Studien schon nachgewiesen wurde, das sind vorbehandelte Patienten. Die Wahrscheinlichkeit, dass bei einem derartigen Patienten ein Hemmkörper auftritt, ist gering, aber daher auch viel höher zu bewerten, weil das immuntolerante Patienten sind. Bei den PUPs fällt letztendlich, wie Herr Knaub gesagt hat, nach 20 Expositionstagen das Risiko einer Hemmkörperbildung. Wenn Sie in Deutschland die PUPs nehmen – da können Sie verschiedene Quellen bemühen, es sind zwischen 20 und 50 PUPs pro Jahr –, dann müssen Sie entsprechende klinische Standards erfüllen, um eine derartige Studie durchzuführen. Selbst wenn Sie in alle Industriestaaten gehen und die entsprechenden Populationen bemühen – Sie müssen die entsprechenden Zentren finden, die nach den GCPs, also dem Standard der guten klinischen Praxis, in der Lage sind, eine derartige Studie durchzuführen –, ist das schlichterding nicht praktikabel, es ist dann nicht zu handhaben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Helmich.

Frau Helmich (Octapharma): Ich möchte auf einen Punkt eingehen, den Herr Müller schon kurz angerissen hat, nämlich auf Ihre Frage, welche Studien vorliegen, welche Daten vorliegen, um die geringere Immunogenität zu belegen. Herr Dr. Knaub hatte ausgeführt, dass die Studie mit nicht vorbehandelten Patienten zurzeit läuft. Der Grund liegt darin, dass in der EMA-Guideline für die Überprüfung der Immunogenität für neue Faktor-VIII-Präparate gerade diese Studien mit Faktor-VIII-vorbehandelten Patienten gefordert werden, weil, wie eben schon kurz gesagt wurde, diese Patienten schon gezeigt haben, dass sie prinzipiell bezüglich Faktor VIII tolerant sind. Das heißt, die EMA-Guideline fordert für neue Faktor-VIII-Präparate zunächst einmal die Überprüfung der Immunogenität in mit Faktor VIII vorbehandelten Patienten, Previously Treated Patients, PTPs. Genau das haben wir in dem klinischen Prüfungsprogramm getan, vor Zulassung in 135 Patienten – das sind die Daten, die zur Fertigstellung des Dossiers vorlagen; es traten keine Hemmkörper auf – und jetzt, wie ich schon eingangs erwähnte, die Studie bei 66 Patienten, ebenfalls vorbehandelten Patienten, auch ohne Hemmkörperbildung. Das deutet insgesamt auf ein geringeres Immunogenitätsrisiko für Simoctocog alfa hin. Sie haben allerdings richtig festgestellt: Es gibt keine direkt vergleichenden Studien dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Rasch.

Herr Dr. Rasch (vfa): Ganz kurz zurück zu dem inhaltlichen Punkt der Definition der Vergleichstherapie. Das haben wir schon bei der letzten Nutzenbewertung zu Turoctocog alfa eingebracht. Wir stellen uns hier einfach die Frage, inwiefern die Definition, wie sie vom G-BA festgelegt wurde, adäquat ist. Denn im Wortlaut stehen die genannten Optionen im klaren Alternativverhältnis. Das heißt, nach der Definition des G-BA wären sowohl die plasmatischen als auch die rekombinanten Produkte als gleichermaßen zweckmäßig zu betrachten. Wir würden dem G-BA gerne zu bedenken geben, inwiefern hier nicht ein Ergänzungsverhältnis eher adäquat wäre, je nach patientenindividueller Therapiesituation bei Neueinstellungen oder bei solchen, die schon vorbehandelt sind, inwiefern hier die rekombinanten oder die plasmatischen in jeder möglichen Therapiesituation wirklich im klaren Alternativverhältnis zueinander stehen oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich rufe in Erinnerung, dass ich bereits ausgeführt hatte, dass wir das sehr lange diskutiert haben, dass wir auch das PEI zu Rate gezogen haben, dass wir uns auch sehr genau die Leitlinien angeschaut haben und geschaut haben, ob es da irgendwo Empfehlungen, Expertenmeinungen und sonstige Dinge gibt, die diese nicht Gleichwertigkeit, sondern vielleicht eine Folge oder eine gestufte, je nach Patientensituation abgeleitete zVT begründen könnten. Wir haben es nicht gefunden, außer dass man sagt: Die Eltern entscheiden, wie Herr Wörmann es eben gesagt hat, aber dass es irgendwo in der Leitlinie abgesichert wäre, das war eben gerade der Punkt, der hier zu sehr langen Diskussionen geführt hat. Es ist nicht einfach so aus der Hüfte geschossen worden, sondern das war Gegenstand einer längeren Diskussion. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur noch kurz der übergeordnete Punkt. Ich glaube, es ist ein typisches Verfahren, bei dem in der Tat die Zulassungsbedingungen völlig anders sind als die Nutzenbewertungsbedingungen. Die Studien, die zu dieser Zeit gemacht worden sind – das betrifft die anderen Präparate auch –, sind eben nicht für die Nutzenbewertungskriterien geeignet. Insofern stehen Sie jetzt unglücklich hier. Ich persönlich glaube trotzdem, dass es mittelfristig ein Umdenken geben muss, auch bei den Faktor-VIII-Präparaten. Ich glaube, dass Sie sich intensiv bemühen müssen, doch Studien zu machen mit Kriterien, die der Nutzenbewertung gerecht werden. Ich habe mit größter Freude Ihre gerade vorgestellte Studie wahrgenommen. Ich halte sie für eine intelligente Studie. Ich habe allerdings auch festgestellt, es gibt offensichtlich Patienten für solche Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Das relativiert ein bisschen das, was Sie vor einer halben Stunde gesagt haben: Man findet kaum Patienten dafür.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Diese Studie ist sehr viel breiter angelegt. Da sind auch vorbehandelte Patienten eingeschlossen. Für unbehandelte Patienten würde man nicht sagen, dass es so ist. Hier sind nicht nur unbehandelte, sondern auch schon vorbehandelte, die sozusagen geswitched sind. Wenn man das sehr breit fasst, glaube ich, dass man das hinbekommen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich möchte kurz auf die Frage zu den Studien eingehen, auf die Frage des Komparators. Für mich wurde relativ nachvollziehbar dargelegt, dass es zumindest hier in Deutschland vor dem historischen Hintergrund dieses Erkrankungsbildes schwierig ist, ein Kollektiv unbehandelter Patienten zu finden, das sich plasmatisch gegen rekombinant randomisieren lässt. Das ist nachvollziehbar, wohlgeachtet für Deutschland. Diese Situation wird nicht überall sein. Das ist mehr eine ethische Frage als eine evidenzbasierte, aber es ist relativ nachvollziehbar. Etwas habe ich gar nicht verstanden, und da wollte ich nachfragen. Sie haben die Probleme dargelegt, die Sie mit Stu-

dien haben – eine seltene Indikation haben wir bei anderen Verfahren auch, Sie haben nicht einmal einen Orphan-Status; wir haben noch seltenere Indikationen –, Sie nennen die Baseline-Charakteristika, die entsprechend Einfluss auf die Prognose, möglicherweise auf alle Endpunkte haben. Eigentlich sehe ich das so, dass eine sauber randomisierte verblindete Studie gerade dafür sorgen soll, dass diese unterschiedlichen Risiken per Zufall in beide Gruppen gleichmäßig verteilt werden. Warum sehen Sie das hier als nicht möglich an? Ich kann dem im Moment einfach nicht folgen. Natürlich kann es Imbalancen geben, wenn es sehr selten ist. Man schaut sich dann auch die Baseline-Charakteristika an und schaut: Gibt es eine Imbalance?, und bezieht das ein. Aber ich kann dem immer noch nicht folgen, warum das per se absolut unmöglich sein soll, zumal Sie hier mit dieser PUP-Studie eine entsprechende Studie im Moment laufen haben. Ist das eine Vergleichsstudie? – Keine.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Müller, bitte schön.

Herr Dr. Müller (Octapharma): Ich stimme Ihnen zu, dass das sicherlich wünschenswert wäre. Ich muss allerdings ergänzen: Nicht alles, was wir uns wünschen, ist machbar. Sie haben andere Länder angesprochen. Um das Ganze zusammenzufassen: Es ist vollkommen ab jeglicher Realität, weil Deutschland sogar noch einen gewissen Sonderstatus hat. Der Marktanteil plasmatischer Faktoren in Deutschland ist deutlich höher als im Rest der G-8-Staaten. Es gibt generelle Empfehlungen fast aller angelsächsischen Staaten, als First-Line-Therapie, also als Ersttherapie, rekombinant zu verwenden. Es gibt nur bestimmte Ausnahmen: Unverträglichkeiten, gegebenenfalls Bildung von Hemmkörpern, die dazu führen, dass überhaupt plasmatische Präparate angewendet werden können. Diese Länder scheiden komplett aus.

Was Deutschland angeht: Natürlich, wenn wir über die primären Endpunkte, die Herr Professor Wörmann eben angesprochen hat, bezüglich der klinischen Wirksamkeit keinen Unterschied bei rekombinanten und plasmatischen Präparaten sehen, so ist doch ein Fakt gegeben: Das ist der, dass Warnhinweise bei den plasmatischen Faktoren nun einmal Teil der Fachinformationen sind. Das ist eine Realität, die wir nicht wegnegieren können. Diese Fachinformation ist jedem Verbraucher zugänglich. Darin ist ein Restrisiko beschrieben, dass nicht quantifizierbar ist. Aber es ist ein Restrisiko gegeben. Dieses Restrisiko muss im Arzt-Patienten-Gespräch adressiert werden. Aber es ist bei den plasmatischen Faktoren nun einmal gegeben und ist bei den rekombinanten aufgrund des anderen Herstellungsprozesses so nicht gegeben. Das ist ein Unterschied, wie auch immer ich ihn bewerten will, der durch die reinen Fachinformationen der Präparate gegeben ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wollte kurz meine Äußerung von vorhin klarstellen, was ich mit dem Vergleich meine. Ich meine wirklich, dass es nicht möglich ist, plasmatisch gegen rekombinant zu vergleichen. Aber ich glaube, dass es mittelfristig, ob das randomisiert oder in einem Register ist, möglich sein muss, unterschiedliche rekombinante Präparate miteinander zu vergleichen. Das kann man auf verschiedene Art machen, das kann ein Register sein, direkt randomisiert oder Studien wie diese, dass man individualisierte Therapie gegen Standardtherapie macht. So etwas kann ich mir zwischenzeitlich vorstellen. Deswegen wollte ich das klarstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Wenn man schon einmal auf ein rekombinantes Präparat mit Hemmkörpern reagiert hat, würde man dann auf ein anderes rekombinantes Präparat einstellen, oder was macht man da?

(Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Darauf kann ich vielleicht antworten!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Herr Wörmann. Er hat gezuckt. Ich kenne ihn so gut. Wenn er so zuckt, muss er sofort antworten.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Danke schön. Ich werde das Zucken versuchen zu kontrollieren. – Es gibt klare Strategien. Es gibt eine Möglichkeit, ganz hochdosiert hineinzugehen, wenn man das mit der Toleranz induziert, mit höher dosierten Präparate. Oder es gibt die Standardtherapie, dass man den Alloantikörper durch Immunsuppression supprimiert, was Steroide und andere Methoden angeht, was relativ effektiv, aber hoch nebenwirkungsbelastet ist. Es gibt eher festgefahrene Strategien, wie man dann Alloantikörper versucht zu überkommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Aber man würde nicht auf ein plasmatisches umstellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, würde man wahrscheinlich nicht. Die Frage ist, womit der Patient angekommen ist und worauf man eingeht. Bei Simoctocog alfa gab es bisher 0 Antikörper; das ist nicht das Thema gewesen. Das Thema sind die plasmatischen mit von-Willebrand-Faktor gewesen, wo wir eher auf rekombinant umsteigen würden. Trotzdem müssen wir, weil es ein natürliches Präparat ist, aus dem Körper, den Alloantikörper grundsätzlich unterdrücken, weil sonst der Patient einfach nicht mehr behandelbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knaub? – Hat sich erledigt. Okay. – Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Dann würde ich denjenigen, die bislang noch nichts gesagt haben, wenn sie es wünschen, die Möglichkeit geben, ihre Stellungnahme darzustellen, und anschließend dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit geben, zusammenzufassen, was sich heute aus seiner Sicht an neuen Fakten ergeben hat. – Herr Rasch, bitte schön.

Herr Dr. Rasch (vfa): Ganz kurz zur Wiederholung und zu Protokoll. Wir haben in unserer Stellungnahme hinsichtlich der Berechnung der Therapiekosten darauf hingewiesen, dass wir es als durchaus kritisch ansehen, dass man hier den Rabatt nach § 130a SGB V ohne Weiteres einbezieht. Denn nach unserer Auffassung unterliegen diese Präparate nicht der Arzneimittelpreisverordnung. Das sollte man zumindest kritisch diskutieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diesen Hinweis, Herr Rasch. – Wer fasst aus Sicht des pU zusammen? – Herr Dr. Müller, bitte schön.

Herr Dr. Müller (Octapharma): Vielen Dank. – Vielen Dank auch für die rege Diskussion. Aus unserer Sicht konnten wir heute noch einmal zeigen, dass wir mit dem Dossier für Nuwiq ein Präparat mit guter klinischer Wirksamkeit, belegt im Dossier durch die klinischen Daten, durch die Pharmakokinetikdaten, mit belegter Bioäquivalenz zur Vergleichstherapie vorgestellt haben. Wir haben einen nicht durch vergleichende Studien nicht quantifizierbaren erheblichen Zusatznutzen, den wir in der Reduktion einer schwerwiegenden Nebenwirkung, und zwar der Bildung von Alloantikörpern, sehen. Wir haben dieses bis dato in über 200 Patienten gezeigt, Zulassungsstudie 135 Patienten, und in der von Herrn Dr. Knaub eingangs angesprochenen neuen personalisierten Prophylaxestudie mit 66 Patienten ist kein einziger Inhibitor aufgetreten. Bezüglich der PUP-Diskussion läuft eine Studie; derzeit sind 64 Patienten eingeschlossen. Wir haben im gesamten klinischen Profil bis dato in allen klinischen Studien ein sehr geringes Nebenwirkungsprofil für Nuwiq gesehen, was auf Basis der verglei-

chenden Fachinformationen dazu geführt hat, dass wir da einen bedeutsamen Zusatznutzen in der Häufigkeit der zu erwartenden Nebenwirkungen sehen.

Insgesamt gehen wir davon aus, dass unser Dossier vollständig ist und, was wir in der Diskussion eben erörtert haben, dass die Klassifizierung als nicht verwertbare Daten aufgrund einer nicht vollständigen bibliografischen Recherche in unserem Fall nicht gegeben ist, weil wir unser Fazit eben nicht aus vergleichenden Studien gezogen haben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Müller. Herzlichen Dank an alle, die heute als Gäste, Stellungnehmer oder Mitdiskutanten an der mündlichen Anhörung teilgenommen haben. Wir werden noch auswerten müssen, was heute hier vorgetragen worden ist, und werden auf dieser Basis unsere Entscheidung zu treffen haben. – Herr Knaub, bitte.

Herr Dr. Knaub (Octapharma): Ich möchte gerne noch etwas hinzufügen. Die neuen Daten, die ich schon angesprochen hatte, die nicht im Dossier sind, zeigen, dass wir im Median die Patienten nur noch zweimal pro Woche behandeln müssen, mit einer Dosierung, die etwa 10 Prozent niedriger ist als die Standardprophylaxe. Wir sehen da einen deutlichen Vorteil zu dem, was bisher auf dem Markt zugelassen ist. Zudem hatte ich schon gesagt, es ist zwar in Deutschland und in Europa noch nicht zugelassen, wird aber kommen: die sogenannten halbwertszeitverlängernden Präparate. Eines davon ist in den USA zugelassen. Mit den Daten, die wir jetzt mit der neuen Studie gewonnen haben, kommen wir ganz nahe an das Profil dieser Präparate heran, obwohl wir unser Molekül nicht verändert haben. Wir sehen da einen wirklich deutlichen Vorteil gegenüber der momentan vorliegenden Standardtherapie mit dieser neuen Studie. Wir planen eine zweite Studie in Nordamerika und weiteren europäischen Ländern, um diesen Effekt weiter zu untersuchen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Knaub, für diese Ergänzung, dass Sie Bezug genommen haben auf das, was während der Diskussion hier schon gesagt worden ist.

Ich erneuere meinen Dank an alle. Ich will mich nicht wiederholen; denn jede Seite Protokoll kostet Geld, und wir sind zu Wirtschaftlichkeit und Sparsamkeit verpflichtet. Danke, dass Sie da waren. Einen schönen Resttag!

Schluss der Anhörung: 11.21 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach §35a SGB V

Vorgang: 2014-11-15-D-140 Simoctocog alfa

Stand 27. Mai 2014

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Simoctocog alfa:	174
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	174
Systematische Recherche:	182
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse	183
Cochrane Reviews.....	184
Systematische Reviews	185
Leitlinien	190
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:.....	195
Literatur:.....	199

Indikation für die Recherche bei Simoctocog alfa:

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Kindern und Erwachsenen mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Rekombinante Faktor VIII Präparate: Octocog alfa, Moroctocog alfa, Turoctocog alfa. Plasmatische Faktor VIII Präparate: Beriate, Faktor VIII SDH Intersero, Haemoctin, Octanate. Andere: Desmopressin, Tranexamsäure.

I. zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Simoctocog alfa

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

Simoctocog alfa kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Kommt nicht in Betracht.
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	- Richtlinie Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) (Anlage 2, Nr. 2: Diagnostik und Versorgung von Patienten mit Gerinnungsstörungen (Hämophilie)) - Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Turoctocog alfa; Beschlussfassung: Anfang Juli 2014
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel: Simoctocog alfa, rekombinanter Faktor VIII	
ATC B02BD02 Nuwiq®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Nuwiq kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. (FI Stand 7/2014)
Faktor VIII Präparate	
rekombinant:	
Turoctocog alfa B02BD... NovoEight®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). NovoEight® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. (Stand 11/2013)
Octocog alfa B02BD02 Produkt Advate® KOGENATE® Helixate® Recombinante Antihämophilie Faktor ®	alle: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Die Arzneimittel enthalten keine pharmakologisch wirksamen Mengen des von-Willebrand-Faktors und sind daher nicht für die Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms geeignet. ADVATE: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). ADVATE ist für alle Altersgruppen indiziert.(Stand 12/2013) Helixate® NexGen: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt. Dieses Produkt wird für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter angewendet. (Stand 02/2014) KOGENATE®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt. Dieses Produkt wird für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter angewendet. (Stand 02/2014)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
	Recombinate Antihämophilie Faktor®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Das Produkt enthält keinen von-Willebrand-Faktor und eignet sich daher nicht zur Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms. Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 eignet sich für alle Altersklassen vom Neugeborenen bis zu Erwachsenen. (Stand 07/2012)
Moroctocog alfa B02BD02 Refacto	Behandlung und Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). ReFacto AF ist zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern aller Altersstufen, einschließlich Neugeborener, geeignet. ReFacto AF enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist folglich nicht für die Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms indiziert. (Stand 10/2012)
aus menschlichem Plasma gewonnen	
Faktor VIII B02BD02 Beriate® Faktor VIII SDH Intersero® Fanhdi® Haemate® Haemoctin IMMUNATE STIM plus® Octanate® Optivate® Voncento 1000 I.E./2400 I.E.®	Beriate®: Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (kongenitaler Faktor-VIII-Mangel). Dieses Produkt kann in der Behandlung des erworbenen Faktor-VIII-Mangels eingesetzt werden. Dieses Präparat enthält keinen von-Willebrand-Faktor in pharmakologisch wirksamen Mengen und ist daher zur Behandlung der von-Willebrand-Krankheit nicht geeignet. [...] Erfahrungen in der Behandlung von Kindern <6 Jahre liegen vor (Stand 11/2012) Faktor VIII SDH Intersero®: Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei– Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII Mangel)– Erworbenem Faktor VIII-Mangel. Behandlung von Patienten mit Faktor VIII- Inhibitor. Dieses Produkt enthält den von Willebrand-Faktor nicht in pharmakologisch wirksamer Menge und ist daher nicht für das von Willebrand-Syndrom indiziert. [...] Es liegen ungenügende Erfahrungen über die Behandlung von Kindern unter 6 Jahren vor. (Stand 06/2013) Fanhdi®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). Dieses Produkt kann zur Behandlung von erworbenem Faktor-VIII-Mangel eingesetzt werden. [...] Es liegen nicht genügend Daten aus klinischen Studien über die Behandlung von Kindern unter 6 Jahren vor. (Stand 11/2011) Haemate®: Hämophilie A (kongenitaler FVIII-Mangel): Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A. Dieses Produkt kann in der Behandlung des erworbenen Faktor-VIII-Mangels und zur Behandlung von Patienten mit Antikörpern gegen Faktor VIII eingesetzt werden. [...]Die Dosierung bei Kindern richtet sich nach dem Körpergewicht und deshalb generell nach den gleichen Richtlinien

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
Wilate 450/900®	wie für Erwachsene. Die Häufigkeit der Anwendung soll sich stets an der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall orientieren. [...]Es liegen keine Daten aus klinischen Studien zur Dosierung von Haemate bei Kindern vor. (Stand 01/2014) Haemoctin®: Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel).Dieses Produkt enthält den von-Willebrand-Faktor nicht in pharmakologisch wirksamer Menge und ist daher nicht für die Behandlung der von-Willebrand-Krankheit indiziert. [...] Es liegen ungenügende Erfahrungen über die Behandlung von Kindern unter 6 Jahren vor. (Stand 04/2013) IMMUNATE STIM plus®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit angeborenem oder erworbenem Faktor VIII-Mangel (Hämophilie A, Hämophilie A mit Faktor VIII-Inhibitor, erworbener Faktor VIII-Mangel aufgrund einer spontanen Entwicklung von Faktor VIII-Inhibitor). Behandlung von Blutungen bei Patienten mit von-Willebrand-Syndrom mit Faktor VIII-Mangel, wenn kein spezifisches bei von-Willebrand-Syndrom wirksames Plasmapräparat zur Verfügung steht. [...] Das Produkt ist bei Kindern unter sechs Jahren, die noch nicht häufig mit Faktor VIII-Produkten behandelt wurden, mit besonderer Vorsicht anzuwenden, da systematische klinische Untersuchungen an Kindern nicht durchgeführt wurden. (Stand 07/2012) Octanate®: Prophylaxe (vorbeugende Dauerbehandlung) und Therapie von Blutungen bei – Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII Mangel),– Allen Formen von erworbenem Faktor-VIII-Mangel,– Hemmkörperhämophilie mit Faktor-VIII Inhibitor. Octanate enthält keinen von Willebrand-Faktor in pharmazeutisch wirksamer Menge und ist daher nicht für die Behandlung des von Willebrand-Syndroms indiziert. [...] In einer klinischen Prüfung mit 15 Kindern unter 6 Jahren wurde festgestellt, dass die Dosierungsempfehlungen auch für Kinder unter 6 Jahren übernommen werden können. (Stand 01/2013) Optivate®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). [...] Kinder unter 6 Jahren: Die empfohlene Dosis beträgt 17 bis 30 I.E./kg. Diese Dosis kann bis zu 3-mal pro Woche gegeben werden, um Blutungen zu verhindern. In den klinischen Studien betrug die mediane Dosierung bei Kindern ≤6 Jahren 24,7 I.E./kg für die Routineprophylaxe und 27,6 I.E./kg, um Blutungen zu behandeln. Kinder über 6 Jahre: Es liegen nur sehr begrenzte Daten über die Verwendung von Optivate® bei Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren vor. (Stand 06/2012) Voncento 1000 I.E./2400 I.E.®: Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) Prophylaxe und Behandlung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A. [...] Die Sicherheit und Wirksamkeit von Voncento in der Anwendung bei Kindern <12 Jahre wurde nicht untersucht. (Stand 08/2013) Wilate 450/900®: Hämophilie A. Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel). [...] Zur

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
	Anwendung von Wilate bei Kindern unter 6 Jahren sind bisher keine ausreichenden Daten vorhanden. (Stand 11/2010)
andere	
Desmopressin H01B A02 OCTOSTIM® MINIRIN®	OCTOSTIM®:Bei ausreichender Wirksamkeit zur Kontrolle von Blutungen sowie zur Blutungsprophylaxe vor kleineren chirurgischen Eingriffen oder Zahnextraktionen im ambulanten Bereich bei Patienten mit – leichter Hämophilie A (Faktor-VIII-Aktivität>5%),– leichtem bis mittelschwerem von-Willebrand-Jürgens-Syndrom (ausgenommen Typ IIB, III),– Thrombozytendysfunktion (Störung der Blutplättchenfunktion. [...]) Da keine therapeutischen Erfahrungen vorliegen und insbesondere bei nicht-kontrollierter Flüssigkeitszufuhr und wiederholter Anwendung die Gefahr einer Wasserintoxikation (Wasservergiftung) besteht, darf OCTOSTIM Dosierspray bei Säuglingen und Kindern unter 4 Jahren nicht angewendet werden, es sei denn, die Behandlung wird vom Arzt als zwingend notwendig angesehen. (Stand 01/2014) MINIRIN® : parenteral als Antihämorrhagikum:– zur Steigerung der Faktor VIII-Gerinnungsaktivität vor Operationen, Zahnextraktionen und nach Unfällen bei leichter bis mittelschwerer Hämophilie A und von-Willebrand-Jürgens-Krankheit bei ausreichender Wirksamkeit. Dosierungsangaben für Säuglinge, Kleinkinder, Kinder, Erwachsene in Tabelle 2 (Stand 12/2013)
Tranexamsäure B02AA02 Cyklokapron®	Cyklokapron®:Bei Hypermenorrhoe (zu starke Monatsblutung). Zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen aufgrund einer lokalen Hyperfibrinolyse bei:– behandlungsbedürftigem, rezidivierendem Nasenbluten, das durch andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichend zu behandeln ist, z. B. bei Morbus Rendu-Osler-Weber (erbliche Teleangiectasien) – zur Verhinderung von Rezidivblutungen nach traumatischem Hyphaema (Nachblutung in die vordere Augenkammer nach stumpfem Augentrauma). Zur Prophylaxe und Behandlung von Blutungen nach operativen Eingriffen aufgrund lokaler und generalisierter Hyperfibrinolyse, die durch andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichend zu behandeln sind, (z. B. nach Prostataktomie, nach Konisation der Zervix u. a. m.). Zur vorbeugenden Behandlung zur Verhinderung des Auftretens von Ödemen bei hereditärem Angioödem (Schwellungsneigung im Unterhautgewebe an verschiedenen Körperstellen sowie Schleimhäuten, einschließlich Kehlkopf und Rachen). Bei den folgenden Krankheitsbildern empfiehlt sich die Weiterbehandlung mit Cyklokapron Filmtabletten nach Rücksprache mit einem hämostaseologisch erfahrenen Arzt. Zur Prophylaxe und Weiterbehandlung von Blutungen aufgrund lokaler und generalisierter Hyperfibrinolyse, die durch andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichend zu behandeln sind (z. B. in Verbindung mit der Gabe von Desmopressin (DDAVP) aus hämostaseologischer Indikation beim von Willebrand-Jürgens-Syndrom oder der Hämophilie, Prostatakarzinomen mit paraneoplastisch induzierter Hyperfibrinolyse, Promyelozytenleukämien) nach intravenöser Vorbehandlung. Zur peroralen Weiterbehandlung und Prophylaxe bei hyperfibrinolytisch bedingten Blutungen bei schwerstkranken Patienten (z. B. Hämoptye (Bluthusten) bei zystischer Fibrose, Lungenkrebserkrankungen; gastrointestinale Blutungen bei Patienten mit Leberzirrhose bzw. im Endstadium einer renalen Erkrankung; Hämorthorax bei malignem Mesotheliom u. ä.). [...]10. Dosierung bei Kindern: Für die derzeit zugelassenen, in Abschnitt 4.1 beschriebenen Indikationen liegt die Dosierung für Kinder im Bereich von 25 mg/kg pro Dosis. Jedoch sind zur Wirksamkeit, Dosierung und Si-

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
	cherheit für diese Indikationen nur begrenzt Daten verfügbar. (Stand 10/2013)
4-(Aminomethyl)benzoesäure B02AA03 Pamba®	Prophylaxe und Behandlung von Blutungen oder Blutungsneigungen aufgrund einer lokalisierten oder generalisierten Hyperfibrinolyse, die durch andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichend zu behandeln sind, beispielsweise: • bei Gabe von Desmopressin (Desamino-D-Arginin Vasopressin, DDAVP) aus hämostaseologischer Indikation bei v. Willebrand-Syndrom oder Hämophilie A, • als Antidot bei Blutungen unter fibrinolytischer Therapie, • bei Prostatakarzinomen mit paraneoplastisch induzierter Hyperfibrinolyse, • bei Promyelozytenleukämien. Die Einnahme darf nur unter Kontrolle oder nach Rücksprache mit einem Hämostaseologen erfolgen. [...] Zur Anwendung bei Kindern liegen keine Untersuchungen vor. (Stand 11/2012)
mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion B02BD03 FEIBA NF 500 E/1000 E®	- Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-A-Patienten mit FVIII Inhibitor - Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-B-Patienten mit FIX-Inhibitor - Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei nicht Hämophiliekranken mit einem erworbenen Inhibitor gegen die Faktoren VIII, IX oder XI. In einzelnen Fällen wurde FEIBA erfolgreich bei von-Willebrand-Patienten mit einem Inhibitor eingesetzt. FEIBA wurde außerdem in Kombination mit Faktor VIII-Konzentrat für eine Langzeittherapie eingesetzt, um eine vollständige und dauerhafte Eliminierung des FVIII-Inhibitors zu erreichen und so eine regelmäßige Behandlung mit FVIII-Konzentrat wie bei Patienten ohne Inhibitor zu ermöglichen. [...] Kinder und Jugendliche: Die Erfahrung bei Kindern unter 6 Jahren ist begrenzt; die Dosierung sollte sich an den Empfehlungen für Erwachsene orientieren und ist an den klinischen Zustand des jeweiligen Kindes anzupassen. (Stand 02/2014)
Eptacog alfa B02BD08 NovoSeven® 1	NovoSeven® wird angewendet zur Behandlung von Blutungen und Prophylaxe von Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen bei folgenden Patientengruppen: - bei Patienten mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktoren VIII oder IX > 5 Bethesda-Einheiten (BE) - bei Patienten mit angeborener Hämophilie, bei denen mit einem starken Anstieg des Hemmkörpers bei Verabreichung von Faktor

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
mg/2 mg/5 mg/8 mg	VIII oder Faktor IX zu rechnen ist - bei Patienten mit erworbener Hämophilie bei Patienten mit angeborenem Faktor VII-Mangel - bei Patienten mit Thrombasthenie Glanzmann mit Antikörpern gegen Glykoprotein IIb/IIIa und/oder HLA und mit früherem oder aktuellem Refraktärzustand auf Transfusion von Thrombozytenkonzentraten. [...] Kinder und Jugendliche: Die bisherigen klinischen Erfahrungen rechtfertigen keine generelle Unterscheidung in der Dosierung für Kinder und Erwachsene, obwohl Kinder eine raschere Clearance aufweisen als Erwachsene. Daher können bei Kindern höhere rFVIIa-Dosen als bei erwachsenen Patienten erforderlich sein, um ähnliche Plasmakonzentrationen zu erhalten (Stand 12/2013)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „**Hämophilie A**“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am **9.5.2014** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (z.B. ESMO, DGHO-Onkopedia, NICE). Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **221** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies **11** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
CI	Konfidenzintervall
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DDAVP	Desmopressin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LoE	Level of Evidence
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
pdFVIII	Aus Plasma gewonnenes Faktor VIII Präparat
QoL	Quality of Life
rFVIII	Rekombinantes Faktor VIII Präparat
TRIP	Turn Research into Practice Database
UE	Unerwünschte Ereignisse
vCJD	Creutzfeldt-Jakob disease
WFH	World Federation of Hemophilia
WHO	World Health Organization

Cochrane Reviews

Iorio et al. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. 2011 ; (9): CD003429.	1. Fragestellung Wirksamkeit von Faktor VIII und Faktor IX Präparaten zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A und B.
	2. Methodik Population: Kinder und Erwachsene mit angeborener Hämophilie A oder B aller Schweregrade Intervention: Faktor VIII und Faktor IX Präparate Komparator : Placebo, on demand treatment, alternatives Prophylaxeregimen Endpunkt: Primär: Blutungshäufigkeit. Sekundär: Schmerzen, radiologische Befunde der Gelenke, Lebensqualität, Gesundheitsstatus Methodik: Systematischer Review und Meta-Analysen von RCTs und quasi-randomisierten Studien Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1966 bis 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten: Studien: Gesamt: 6; Faktor VIII: 5 Studien zu moderater bis schwerer Hämophilie A (2 offene RCTs, 3 cross-over Studien). Patienten: Gesamt: 142; Faktor VIII: 132.
	Sekundärprophylaxe mit Faktor VIII Präparaten vs. Placebo bei Hämophilie A (1 cross-over trial, 9 Personen zwischen 13 und 17 Jahren eingeschlossen) • Blutungshäufigkeit: stat. signifikant zu Gunsten von Faktor VIII Präparaten RD -10.73 (95% CI - 16.55 bis -4.91) (nach 2 Schuljahren). • Tag im Krankenhaus: stat. signifikant zu Gunsten von Faktor VIII Präparaten: RD 0.28 (95% CI 0.20 bis 0.40). Primär- und Sekundärprophylaxe mit Faktor VIII Präparaten vs. on demand treatment bei Hämophilie A (2 RCTs, Studie 1: 65 Personen unter 30 Monate und Studie 2: 40 Personen unter 7 Jahre) • Blutungshäufigkeit: stat. signifikant zu Gunsten von Prophylaxe mit Faktor VIII Präparaten: RR 0.3 (CI 0.12 bis 0.76), hohe Heterogenität ($I^2=99\%$). • Gelenkblutungen: stat. signifikant zu Gunsten von Prophylaxe mit Faktor VIII Präparaten: 0.22 (95% CI 0.08 to 0.63), hohe Heterogenität ($I^2=98\%$). • Lebensqualität: stat. signifikant zu Gunsten von Prophylaxe mit Faktor VIII Präparaten: MD 32.73 (95% CI 22.30 bis 43.16). UE: Keine stat. signifikanten Unterschiede bei Infektionen und Bildung von Hemmkörpern.
	3. Anmerkungen/Fazit der Autoren There is evidence from RCTs and observational studies that the use of prophylactic clotting factor concentrate is effective in decreasing the frequency of joint bleeds and in partially preventing or slowing down the development of arthropathy.

Systematische Reviews

Berntorp et al. Treatment of haemophilia A and B and von Willebrand's disease: summary and conclusions of a systematic review as part of a Swedish health-technology assessment. Haemophilia 2012; 18 (2): 158-65. Siehe auch Berntorp et al. 2011	1. Fragestellung Wirksamkeit verschiedener Behandlungsstrategien bei Patienten mit Hämophilie A und B. Die Studie ist Teil eines HTA aus Schweden. 2. Methodik Population: Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie A oder B Intervention: Faktor VIII Präparate Komparator: k.A. Endpunkt: QoL, Gelenkblutung, Anzahl der Faktorkonzentratinfusionen bis zur Blutstillung, lebensbedrohliche Blutungen, andere Blutungen, Hemmkörperbildung, Hospitalisierungsrate Methodik: Systematischer Review von kontrollierten und nicht-kontrollierten Studien. Keine gepoolten Ergebnisse Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1985 bis 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Hämophilie A: 27 Studien, 7 Reviews. K.A. zu Anzahl der Patienten 3. Ergebnisdarstellung • Keine ausreichende Evidenz um einen Unterschied in der Effektivität zwischen rekombinanten und plasmatisch erzeugten Faktor VIII Präparaten nachzuweisen. • Keine ausreichende Evidenz um einen Unterschied in der Effektivität zwischen verschiedenen Dosierungen nachzuweisen. • Evidenz aus einem RCT und weiteren nicht-randomisierten Studien, für die prophylaktische Behandlung mit Faktor VIII Präparaten zur Reduktion von Gelenkblutungen und starken Blutungen im Vergleich zur Behandlung on demand. Die Auswirkungen auf die Bildung von Hemmkörpern ist unbekannt. 4. Hinweise durch FB Med Qualitätsbewertung der Studien wurde laut Methodenbeschreibung durchgeführt, ist aber nicht hinreichend erläutert.
Castro et al. The History and Evolution of the Clinical Effectiveness of Haemophilia Type A Treatment: A Systematic Review. Indian J Hematol Blood Transfus 2012; 1-11.	1. Fragestellung Wirksamkeit verschiedener Behandlungsstrategien bei Patienten mit Hämophilie A. 2. Methodik Population: Personen aller Altersgruppen mit Hämophilie A aller Schweregrade Intervention: current interventions (ab 1970, aus Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktoren) Komparator: conventional interventions Endpunkt: k.A. Methodik: Systematischer Review von kontrollierten und nicht-kontrollierten Studien sowie systematischen Reviews. Keine gepoolten Ergebnisse Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Ab 1970 bis k.A.

	Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 38 Studien, k.A. zu Gesamtanzahl der Patienten
	3. Ergebnisdarstellung Die Primärprophylaxe mit Faktor VIII Präparaten wird empfohlen. Evidenz aus einem RCT für eine geringere Blutungsfrequenz im Vergleich zur on-demand Therapie. Es besteht kein Konsens über das Standardvorgehen (z.B. Dosierung von Faktorpräparaten) zur Prophylaxe. • Prophylaxis defined as a form of prevention has proven to be superior in preventing bleeding events, and their subsequent sequelae. • Although there are several prophylactic schemes a consensus meeting of experts held in London in 2002, helped to define “primary prophylaxis” as a long-term continuous treatment (intent of treating 52 weeks/year up to adulthood receiving treatment at a minimum of 46 weeks/year), started before the age of 2 years and prior to any clinically evident joint bleeding or before the onset of joint damage irrespective of age (defined as having had no more than one joint bleed). This prophylactic replacement of clotting factor has been recommended as the gold standard of care by the WFH and the World Health Organization (WHO). • The US Joint Outcome Study (JOS), the first RCT that compared prophylaxis and on-demand therapy, included 65 young children (< than 30 months of age), who were randomized to receive prophylaxis versus on-demand treatment (infusions of 25 IU/Kg of FVIII every 2 days for prophylaxis versus on-demand treatment three or more infusions of FVIII, using at least 80 UI/Kg to treat articular bleeds), the annual mean incidence of bleeding episodes was much less in the prophylaxis group compared to the on-demand group (0.63 ± 1.35 vs. 4.89 ± 3.57 respectively $P < 0.001$). • A consensus about the best prophylaxis protocol is still undetermined. Primary prophylaxis based on the Swedish protocol (also known as the high-dose Malmö protocol) involves the administration of 20–40 FVIII UI/Kg three times a week, and is currently considered the gold standard of care. This protocol is recommended by the WFH, WHO, the UK Haemophilia Centre Doctors Organization and the Medical and Scientific Advisory Council of the US National Haemophilia Foundation as the optimal treatment until a cure is available. • The Dutch intermediate-dose prophylaxis protocol supplies 15–25 FVIII IU/Kg infused two or three times a week and the subsequent prophylactic dose is adjusted based on spontaneous breakthrough bleeding into joints and not according to the subject body weight or trough levels of FVIII.
	4. Hinweise durch FB Med Qualitätsbewertung der Studien wurde laut Methodenbeschreibung durchgeführt, ist aber nicht hinreichend erläutert.
	Coppola et al. Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand 1. Fragestellung Thrombotische unerwünschte Ereignisse bei Patienten mit Hämophilie und von Willebrand Syndrom, die mit Faktorkonzentraten behandelt werden. 2. Methodik

disease: a systematic review of prospective studies. Haemophilia 2012; 18 (3): e173-e187.	Population: Patienten mit Hämophilie und Willebrand Syndrom Intervention: Faktor-Substitutionstherapie Komparator: k.A. Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse, thrombotische Ereignisse Methodik: systematischer Review von prospektiven Studien Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1990 bis 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Gesamt: 77 Studien, Hämophilie A: 45 Studien, 423 Patienten 3. Ergebnisdarstellung Thrombotische unerwünschte Ereignisse: 2 bei 4.420 Patienten mit Hämophilie A. (Event rates were low in HA, with the number of documented patients and infusions, being observed approximately 1 in every 2000 patients and every 500 000 infusions). Unerwünschte Ereignisse gesamt: 423 bei 4.420 Patienten mit Hämophilie A. 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren The analysis of safety data from the 71 analyzed studies, involving 5579 patients receiving 27 different factor concentrates (20 plasma-derived and 7 recombinant products), clearly shows that the risk of thrombotic AEs to product infusion is small and mostly represented by mild AEs. 5. Hinweise durch FB Med Eine Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien wurde nicht vorgenommen.
Franchini et al. Systematic review of the role of FVIII concentrates in inhibitor development in previously untreated patients with severe hemophilia a: a 2013 update. Semin Thromb Hemost 2013; 39 (7): 752-66.	1. Fragestellung Entwicklung von Hemmkörpern in der Therapie mit Faktor VIII Präparaten bei zuvor unbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A. 2. Methodik Population: Patienten mit schwerer Hämophilie A die aus Plasma gewonnene oder rekombinante Faktor VIII Präparate erhalten Intervention: Faktor VIII Präparate Komparator: keiner Endpunkt: Entwicklung von Hemmkörpern Methodik: Systematischer Review und Meta-Analyse von prospektiven Studien Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1966 bis 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 28 Studien, 1421 Patienten 3. Ergebnisdarstellung Kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Entwicklung von Hemmkörpern zwischen plasmatischen und rekombinanten Faktor VIII Präparaten. Kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Entwicklung von Hemmkörpern je nach Klasse des rekombinanten Produkts. • Among recombinant FVIII recipients, overall inhibitor rates were high-

	er in patients treated with first generation recombinant FVIII (0.31; 95% CI: 0.26–0.37), or with second-generation B-domain-deleted (0.30; 95% CI: 0.24–0.37), and third-generation full-length (0.26; 95% CI: 0.20–0.33), than among those treated with second-generation full-length recombinant FVIII products (0.17; 95% CI: 0.07–0.37). However, the observed incidence rates failed to exhibit significant changes due to subtypes by multilevel, mixed effects logistic analysis. 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren The results of our systematic review and meta-analysis, performed using selective quality criteria, do not support the hypothesis that the different types of FVIII products confer different risks of inhibitor development. More solid information on the inhibitor risk associated with the use of plasma-derived and recombinant products are expected to be generated from the randomized controlled SIPPET study, which is currently ongoing.
Iorio et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. J Thromb Haemost 2010; 8 (6): 1256-65.	1. Fragestellung Entwicklung von Hemmkörpern in der Therapie mit Faktor VIII Präparaten bei zuvor unbehandelten Patienten mit Hämophilie A. 2. Methodik Population: unbehandelte Patienten mit Hämophilie A aller Schweregrade. Patienten, die anders als mit Plasmaderivaten behandelt worden waren wurden als unbehandelt angesehen, ebenso wie Patienten, die weniger als 5 Expositionstage mit Plasma aufwiesen Intervention: Faktor VIII Präparate Komparator: keine Endpunkt: Entwicklung von Hemmkörpern Methodik: Systematischer Review und Meta-Regression von Beobachtungsstudien Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1970 bis 2009 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 24 Studien, 2094 Patienten (Großteils schwer bis mittelschwere Hämophilie A) 3. Ergebnisdarstellung Patienten, die mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten behandelt wurden, entwickeln statistisch häufiger Hemmkörper. Die Aussage ist jedoch nicht belastbar, da eine hohe Heterogenität vorliegt und die Effekte maßgeblich auf Unterschiede im Studiendesign zurückzuführen sind. • In patients treated with rFVIII, the inhibitor development rate was significantly higher than in those patients treated with pdFVIII (27.4% vs. 14.3%, Cochran Q = 11.7, P < 0.001). Hohe Heterogenität. • The event rate was significantly higher when the analysis was limited to patients with severe HA (pdFVIII = 15.9%, 95% confidence interval 10.5–23.3; rFVIII = 34.5%, 95% confidence interval 29.3–40.1; Cochran Q = 14.2; P < 0.001) or to moderate plus severe patients (pdFVIII = 15.4%, 95% confidence interval 11.1– 21.0; rFVIII = 28.5%, 95% confidence interval 25.1–32.2; Cochran Q = 13.6; P < 0.001). • In the sensitivity and multivariate analysis, retrospective studies overestimate the inhibitor development rate, and inhibitor testing frequency, study period and follow-up duration appeared to explain a signifi-

	cant proportion of the variability observed in inhibitor detection rate between pdFVIII and rFVIII products.
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren This systematic review demonstrates that rFVIII concentrates are associated with a higher incidence rate of inhibitor development than pdFVIII concentrates, both in the frame of an overall analysis and in the analysis of studies reporting parallel cohorts. However, this effect became progressively less important when all inhibitors, high responding inhibitors or non-transient inhibitors were analysed. In the sensitivity and multivariate analysis, retrospective studies overestimate the inhibitor development rate, and inhibitor testing frequency, study period and follow-up duration appeared to explain a significant proportion of the variability observed in inhibitor detection rate between pdFVIII and rFVIII products. Purity of pdFVIII concentrates did not affect inhibitor rate, but adequate data were not available to enable assessment of the influence of FVIII treatment intensity.

Leitlinien

Richards et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. Br J Haematol 2010; 149 (4): 498-507.	Leitlinie der United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization. Bestätigt durch die British Committee for Standards in Haematology
	Methodik Grundlage der Leitlinie Literaturrecherche in der Cochrane Database und in MEDLINE. Unklar ob systematisch gesucht wurde. Suchzeitraum ist nicht angegeben. Konsensusprozess und Review der Leitlinie durch die Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology und das sounding board of the British Society of Haematology. Alle Empfehlungen sind mit Literaturstellen belegt. Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt. LoE und GoR Entsprechend des GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation) Verfahrens: grade 1: 'recommended, grade 2: 'suggested'. A: high quality randomized clinical trials, B: moderate quality randomized clinical trials, C: low quality randomized clinical trials
	Empfehlungen <u>Kinder und Jugendliche</u> Die Prophylaxe mit Faktor VIII Präparaten bei Kindern mit schwerer Hämophilie zur Prävention von Gelenkblutungen, Arthropathie und verbesserter Lebensqualität wird auf Basis eines RCTs (<i>Manco-Johnson et al. 2007: n= 65, Durchschnittsalter 1,6 Jahre, durchschnittliches Follow-Up: 48 Monate. Intervention: prophylaktische Gabe von Faktor VIII Präparaten. Kontrolle: episodische Infusion von Faktor VIII Präparaten bei Vorliegen einer Gelenkblutung. Ergebnisse: stat. signifikant höhere Rate von Gelenkschäden, Gelenkblutungen und Blutungen gesamt in Kontrollgruppe</i>) und mehrerer retrospektiver Kohortenstudien empfohlen. • It is recommended that children with severe haemophilia receive prophylactic infusions of factor VIII with the aim of preventing haemarthroses and other bleeding episodes. (GoR 1, LoE A). Dosierung: • Prophylaxis should consist of a factor VIII concentrate dose (25–50 iu/kg) administered ideally every 48 h unless circumstances dictate otherwise, such as the need for attendance at the haemophilia centre for prophylaxis administration. If three times a week administration is used, the practice of giving a higher dose on the third day is not recommended. An additional dose should be considered in order to ensure that the maximum interval between doses does not exceed 48 h (GoR 2, LoE B). • The minimum dosage of factor concentrate that prevents breakthrough bleeds should be used. Daily injections can significantly reduce the amount of concentrate required to prevent bleeds and maintain trough

	factor levels >1 iu/dl and should be considered in very active older boys or where breakthrough bleeds are occurring on a less frequent prophylactic regimen (GoR 2, LoE C). <u>Erwachsene</u> Generell wird die Fortsetzung der Prophylaxe mit Faktor VIII Präparaten auch im Erwachsenenalter empfohlen. Für einige Patienten (ca. 30%) kann eine zielgerichtete Therapie erreichbar sein. • Adolescent and adult patients with severe haemophilia should be encouraged to continue regular prophylaxis at least until they have reached physical maturity. (GoR 2, LoE B). • In some individuals who have demonstrated a much milder phenotype, adapting formal prophylaxis to a more targeted policy may be considered but in such cases, there must be an agreed plan for monitoring and reintroduction of prophylaxis if necessary. (GoR 2, LoE C). • It has been shown that approximately 30% of young adults with severe haemophilia can stop regular prophylaxis; these patients continue with targeted prophylaxis for specific activities (basiert auf einer Kohortenstudie).
Srivastava et al. Guidelines for the management of haemophilia. Haemophilia 2013; 19 (1): e1-47.	Leitlinie der World Federation of Hemophilia
	Methodik Grundlage der Leitlinie Keine Angabe zur Literatursuche, Konsensusprozess und Review der Leitlinie. Alle Empfehlungen sind mit Literaturstellen belegt. Die Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt. LoE und GoR Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels Of Evidence. Siehe Anhang
	Empfehlungen Faktor VIII Präparate Für Patienten mit Hämophilie A sind Faktor VIII Präparate die Therapie der Wahl. Es wird keine Empfehlung für rekombinante oder plasmatische Präparate gegeben. Desmopressin kann zur Kontrolle von Blutungen bei leichter (und möglicherweise bei moderater) Hämophilie eingesetzt werden, allerdings nicht bei Kindern unter 2 Jahren. • Whenever possible, specific factor deficiency should be treated with specific factor concentrate (Kein LoE angegeben). • The WFH strongly recommends the use of viral inactivated plasma-derived or recombinant concentrates in preference to cryoprecipitate or fresh frozen plasma for the treatment of hemophilia and other inherited bleeding disorders (LoE 5). • The WFH does not express a preference for recombinant over plasma-derived concentrates and the choice between these classes of product

	must be made according to local criteria. • The risk of prion-mediated disease through plasma-derived products exists. In the absence of a reliable screening test for variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD), and with no established manufacturing steps to inactivate the vCJD prion, this problem is currently being handled by excluding plasma from all donors perceived to be at risk. • FVIII concentrates are the treatment of choice for hemophilia A (kein LoE angegeben). Desmopressin • Administration of desmopressin (DDAVP) can raise FVIII level adequately (three to six times baseline levels) to control bleeding in patients with mild, and possibly moderate, hemophilia A. Testing for DDAVP response in individual patients is appropriate. (LoE 3). • DDAVP may be the treatment of choice for patients with mild or moderate hemophilia A when FVIII can be raised to an appropriate therapeutic level because it avoids the expense and potential hazards of using a clotting factor concentrate (LoE 3). • Each patient's response should be tested prior to therapeutic use, as there are significant differences between individuals. The response to intranasal desmopressin is more variable and therefore less predictable (LoE 3). • DDAVP is particularly useful in the treatment or prevention of bleeding in carriers of hemophilia (LoE 3). • Due to water retention, DDVAP should be used with caution in young children and is contraindicated in children under 2 years of age who are at particular risk of seizures secondary to cerebral edema due to water retention (LoE 4). Tranexamsäure • Regular treatment with tranexamic acid alone is of no value in the prevention of hemarthroses in hemophilia (LoE 4). • It is valuable, however, in controlling bleeding from skin and mucosal surfaces (e.g., oral bleeding, epistaxis, menorrhagia) (LoE 2). Tranexamic acid is particularly valuable in the setting of dental surgery and may be used to control oral bleeding associated with eruption or shedding of teeth (LoE 4). <u>Dosierung:</u> • The dose is calculated by multiplying the patient's weight in kilograms by the factor level in IU dL⁻¹ desired, multiplied by 0.5. • FVIII should be infused by slow IV injection at a rate not to exceed 3 mL per min in adults and 100 units per min in young children, or as specified in the product information leaflet (LoE 5).
--	---

	Suggested plasma factor peak level and duration of administration (when there is no significant resource constraint)		
	Hemophilia A		
	Type of hemorrhage	Desired level (IU dL ⁻¹)	Duration (days)
	Joint	40–60	1–2, may be longer if response is inadequate
	Superficial muscle/no NV compromise (except iliopsoas)	40–60	2–3, sometimes longer if response is inadequate
	Iliopsoas and deep muscle with NV injury, or substantial blood loss		
	Initial	80–100	1–2
	Maintenance	30–60	3–5, sometimes longer as secondary prophylaxis during physiotherapy
	CNS/head		
	Initial	80–100	1–7
	Maintenance	50	8–21
	Throat and neck		
	Initial	80–100	1–7
	Maintenance	50	8–14
	Gastrointestinal		
	Initial	80–100	7–14
	Maintenance	50	
	Renal	50	3–5
	Deep laceration	50	5–7
	Surgery (major)		
	Pre-op	80–100	
	Post-op	60–80	1–3
		40–60	4–6
		30–50	7–14
	Surgery (minor)		
	Pre-op	50–80	
	Post-op	30–80	1–5, depending on type of procedure
	NV, neurovascular.		
	Desmopressin		
	• 4 lg mL⁻¹ for intravenous use • 15 lg mL⁻¹ for intravenous and subcutaneous use • 150 lg per metered dose as nasal spray		
	A single dose of 0.3 lg kg ⁻¹ body weight, either by intravenous or subcutaneous route, can be expected to boost the level of FVIII three- to sixfold (LoE 4).		
Chalmers et al. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. Br J Haematol 2011 ; 154 (2): 208-15.	Leitlinie der British Society of Haematology		
	Methodik Grundlage der Leitlinie Literaturrecherche in MEDLINE. Unklar ob systematisch gesucht wurde. Suchzeitraum ab 1990, Ende der Suche nicht angegeben. Konsensusprozess und Review der Leitlinie durch United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization. Review durch die Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology und das		

	sounding board of the British Society of Haematology. Alle Empfehlungen sind mit Literaturstellen belegt. Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt. LoE und GoR Entsprechend des GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation) Verfahrens: grade 1: 'recommended', grade 2: 'suggested'. A: high quality randomized clinical trials, B: moderate quality randomized clinical trials, C: low quality randomized clinical trials
	Empfehlungen Für Neugeborene mit Hämophilie A sind rekombinante Faktor VIII Präparate die Therapie der Wahl. Desmopressin darf bei Neugeborenen nicht eingesetzt werden. • Recombinant factor VIII concentrate is the treatment of choice for Haemophilia A and should be immediately available (GoR 1, LoE C). • Virally-inactivated fresh frozen plasma 15–25 ml/kg may be given if treatment is urgently required before the diagnosis of haemophilia has been confirmed (GoR 1, LoE C). • Desmopressin should not be given to a neonate as treatment for haemophilia (GoR 1, LoE C).

Anhang zu Srivastava et al. 2013

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
How common is the problem?	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
Is this diagnostic or monitoring test accurate? (Diagnosis)	Systematic review of cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case-control studies, or "poor or non-independent reference standard**	Mechanism-based reasoning
What will happen if we do not add a therapy? (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or case-control studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
Does this intervention help? (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or <i>n</i> -of-1 trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the COMMON harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, <i>n</i> -of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.)*	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the RARE harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or <i>n</i> -of-1 trial	Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect			
Is this (early detection) test worthwhile? (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

**Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:
Cochrane Library am 08.05.2014**

Suchschritt	Suchfrage
#1	hemophilia* or haemophilia*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#2	MeSH descriptor: [Hemophilia A] explode all trees
#3	factor deficien*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4	8 or VIII:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#5	#3 and #4
#6	#1 or #2 or #5 Publication Date from 2013 to 2014

MEDLINE (PubMed) am 08.05.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	Search "hemophilia a"[MeSH Terms]
#2	Search (hemophilia*[Title/Abstract]) OR haemophil- ia*[Title/Abstract]
#3	Search (factor[Title/Abstract]) AND deficien*[Title/Abstract]
#4	Search (VIII[Title/Abstract]) OR 8[Title/Abstract]
#5	Search (#3) AND #4
#6	Search ((#1) OR #2) OR #5
#7	Search (#6) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
#8	Search (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publi- cation*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Em- base[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pub- med[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR ((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assess- ment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND ana- lyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND ana- lyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract]) OR over- view*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))))
#9	Search (#6) AND #8
#10	Search (#7) OR #9
#11	Search (#10) AND ("2013/02/28"[PDAT] : "2014/05/08"[PDAT])

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 08.05.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	Search "hemophilia a"[MeSH Terms]
#2	Search (hemophilia*[Title/Abstract]) OR haemophil-ia*[Title/Abstract]
#3	Search (factor[Title/Abstract]) AND deficien*[Title/Abstract]
#4	Search (VIII[Title/Abstract]) OR 8[Title/Abstract]
#5	Search (#3) AND #4
#6	Search ((#1) OR #2) OR #5
#7	Search (((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guide- line[Publication Type]) OR Consensus Development Confer- ence[Publication Type]) OR Consensus Development Confer- ence, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]
#8	Search (#6) AND #7
#9	Search (#8) AND ("2013/02/27"[PDAT] : "2014/05/08"[PDAT])

Cochrane Library am 27.02.2013

Suchschritt	Suchfrage
#1	hemophilia*:ti,ab,kw or haemophilia*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#2	MeSH descriptor: [Hemophilia A] explode all trees
#3	factor:ti,ab,kw and deficien*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4	VIII:ti,ab,kw or 8:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#5	#3 and #4
#6	#1 or #2 or #5: from 2008 to 2013

PubMed (ohne MEDLINE) am 27.02.2013

Suchschritt	Suchfrage
#2	Search "hemophilia a"[MeSH Terms]
#3	Search (hemophilia*[Title/Abstract]) OR haemophil-ia*[Title/Abstract]
#4	Search (factor[Title/Abstract]) AND deficien*[Title/Abstract]
#5	Search (VIII[Title/Abstract]) OR 8[Title/Abstract]
#6	Search (#4) AND #5
#7	Search ((#2) OR #3) OR #6
#10	Search ((#2) OR #3) OR #6 Filters: Technical Report; Systemat-ic Reviews; Meta-Analysis
#11	Search (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publi- cation*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Em- base[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pub- med[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND

	(search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))
#12	Search (#7) AND #11
#13	Search (#10) OR #12
#14	Search (#10) OR #12 Filters: published in the last 5 years
#15	Search #14 NOT medline[sb]

MEDLINE (OVID) am 27.02.2013

Suchschritt	Suchfrage
1	Hemophilia A/
6	(hemophilia* or haemophilia*).ab,ti.
7	(factor and deficien*).ab,ti.
8	("8" or VIII).ab,ti.
9	7 and 8
10	5 or 6 or 9
13	limit 10 to (meta analysis or systematic reviews or technical report)
15	(hta or technology assessment* or technology report*).ab,ti.
16	(systematic* and review*).ab,ti.
17	(systematic* and overview*).ab,ti.
18	"meta-analy*".ab,ti.
19	(meta and analyz*).ab,ti.
20	(meta and analys*).ab,ti.
21	(meta and analyt*).ab,ti.
22	(evidence and based).ab,ti.
23	(review* or overview*).ab,ti.
24	22 and 23
25	(trials or studies or database* or literature or publication* or medline or embase or cochrane or pubmed).ab,ti.
26	"systematic*".ab,ti.
27	(search* or research*).ab,ti.
28	25 and 26 and 27
29	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 24 or 28

30	10 and 29
31	12 or 14 or 30
32	limit 31 to yr="2008 - 2013"

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 26.02.2013

Suchschritt	Suchfrage
#8	Search "hemophilia a"[MeSH Terms]
#9	Search (hemophilia*[Title/Abstract]) OR haemophil- ia*[Title/Abstract]
#10	Search (factor[Title/Abstract]) AND deficien*[Title/Abstract]
#11	Search (VIII[Title/Abstract]) OR 8[Title/Abstract]
#12	Search (#10) AND #11
#13	Search ((#8) OR #9) OR #12
#17	Search guideline*[Title]
#18	Search (#13) AND #17
#20	Search ((#8) OR #9) OR #12 Filters: Guideline; Practice Guideline
#21	Search (#18) OR #20
#22	Search (#18) OR #20 Filters: published in the last 5 years

Literatur

Berntorp E, Astermark J, Baghaei F, Bergqvist D, Holmstrom M, Ljung R, Ljungberg B, Nilstun T, Norlund A, Palmblad J, Petrini P, Stigendal L, Sawe J, Lindblom J, Syversson A. Treatment of hemophilia A and B and von Willebrand disease. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) 2011; (1):

Berntorp E, Astermark J, Baghaei F, Bergqvist D, Holmstrom M, Ljungberg B, Norlund A, Palmblad J, Petrini P, Stigendal L, Sawe J. Treatment of haemophilia A and B and von Willebrand's disease: summary and conclusions of a systematic review as part of a Swedish health-technology assessment. *Haemophilia* 2012; 18 (2): 158-65.

Castro HE, Briceno MF, Casas CP, Rueda JD. The History and Evolution of the Clinical Effectiveness of Haemophilia Type A Treatment: A Systematic Review. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2012; 1-11.

Chalmers E, Williams M, Brennand J, Liesner R, Collins P, Richards M. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. *Br J Haematol* 2011; 154 (2): 208-15.

Coppola A, Franchini M, Makris M, Santagostino E, Di Minno G, Mannucci PM. Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia* 2012; 18 (3): e173-e187.

Franchini M, Coppola A, Rocino A, Santagostino E, Tagliaferri A, Zanon E, Morfini M. Systematic review of the role of FVIII concentrates in inhibitor development in previously untreated patients with severe hemophilia a: a 2013 update. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39 (7): 752-66.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Turoctocog alfa - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag A14-04, Version 1.0, Stand: 10.04.2014. IQWiG-Berichte Nr. 218. Köln: IQWiG, 2014. https://www.iqwig.de/download/A14-04_Turoctocog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

Iorio A, Halimeh S, Holzhauer S, Goldenberg N, Marchesini E, Marcucci M, Young G, Bidlingmaier C, Brandao LR, Ettingshausen CE, Gringeri A, Kenet G, Knofler R, Kreuz W, Kurnik K, Manner D, Santagostino E, Mannucci PM, Nowak-Gottl U. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2010; 8 (6): 1256-65.

Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, Stobart K, Chan Anthony KC. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; (9): CD003429.

Richards M, Williams M, Chalmers E, Liesner R, Collins P, Vidler V, Hanley J. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *Br J Haematol* 2010; 149 (4): 498-507.

Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC, Street A. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013; 19 (1): e1-47.