



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

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage.....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten.....	10
4. Verfahrensablauf.....	10
5. Beschluss.....	12
6. Anhang.....	20
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	20
B. Bewertungsverfahren	26
1. Bewertungsgrundlagen.....	26
2. Bewertungsentscheidung.....	26
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	26
2.2 Nutzenbewertung.....	26
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	26
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	26
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	26
2.2.4 Therapiekosten.....	26
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	27
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	28
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	32
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	33
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	34

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	35
5.1	Stellungnahme: Novo Nordisk Pharma GmbH	35
5.2	Stellungnahme: Baxter Deutschland GmbH	88
5.3	Stellungnahme: Bayer Vital GmbH	97
5.4	Stellungnahme: Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen e.V.	109
5.5	Stellungnahme: Biotest AG	115
5.6	Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	121
5.7	Stellungnahme: Bündnis zur Förderung der Sicherheit von Hämophilen e.V.	129
5.8	Stellungnahme: Deutsche Hämphiliengesellschaft e.V.	138
5.9	Stellungnahme: DGHO und GTH.....	149
5.10	Stellungnahme: Octapharma GmbH.....	162
5.11	Stellungnahme: Pfizer Pharma GmbH.....	168
5.12	Stellungnahme: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	176
D.	Anlagen.....	181
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	181
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	212

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 Turoctocog alfa (rekombinant hergestellter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII) und der Wirkstoffe der bereits

im Markt befindlichen humanen oder rekombinant hergestellten Faktor VIII-Präparate wird Turoctocog 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 NovoEight[®] mit dem Wirkstoff Turoctocog alfa wurde zudem im Rahmen der Zulassung ein Unterlagenschutz erteilt und damit fällt das Arzneimittel unter den Geltungsbereich des § 35a SGB V, da ein in Deutschland oder zentral europäisch zugelassenes Fertigarzneimittel mit diesem Wirkstoff nicht vor dem 1. Januar 2011 in Deutschland in den Verkehr gebracht worden ist.

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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Turoctocog alfa ist der 15. Januar 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 14. Januar 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. April 2014 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 Turoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung 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 Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Turoctocog alfa nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Turoctocog alfa (NovoEight[®]) gemäß Fachinformation:

NovoEight[®] ist angezeigt zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII).

NovoEight[®] 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.

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

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 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Absatz 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 Absatz 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[®], Recombinate Antihämophilie Faktor[®]).
 - Moroctocog alfa besitzt gegenüber dem natürlichen Faktor VIII-Glykoprotein eine verkürzte Seitenkette (ohne die B-Domäne; Präparat: Refacto[®]).

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[®], Optivate[®], Voncento[®], Wilate[®]) enthalten das aus Kryopräzipitaten gewonnene humanidentische Faktor 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®).
- 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.

Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Die folgenden Ausführungen zur Bestimmung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa beziehen sich auf die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie und die auf dieser Basis vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte Therapieoption.

Der pharmazeutische Unternehmer wählt den rekombinanten Blutgerinnungsfaktor Octocog alfa als eine der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Alternativen aus. Er beschränkt seine Wahl auf Octocog alfa der dritten Generation (Advate®). Neben Advate® gibt es 3 weitere Präparate, die ebenfalls Octocog alfa (der ersten oder zweiten Generation)² enthalten und gemäß der Festlegung des G-BA ebenfalls zu berücksichtigen wären.

Für die Bewertung ergeben sich jedoch keine Konsequenzen, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine relevanten Daten identifiziert und vorgelegt wurden, die zur Bewertung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet sind. Zudem schließt der pharmazeutische Unternehmer auch keine potenziell relevanten Studien aus, da er abweichend von seiner Festlegung zur Vergleichstherapie in seiner Recherche nach Studien gegenüber allen vom G-BA benannten möglichen Vergleichstherapien sucht.

² Kogenate®, Helixate®, Recombinate Antihämophilie Faktor®

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Turoctocog 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 G-BA erachtet die im Dossier vorgelegten Daten als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde keine relevante Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa gegenüber der vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Therapie mit dem rekombinanten Blutgerinnungsfaktor Octocog alfa, identifiziert und vorgelegt. Es liegen somit keine vergleichenden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

Die Aussagen und Darstellungen des pharmazeutischen Unternehmers zum Zusatznutzen beziehen sich auf eine durch die Markteinführung von Turoctocog alfa erreichte „Verbesserung der Versorgungssicherheit“ sowie eine „verbesserte Integration von Hämophilie-Patienten in ein normales soziales Leben (durch eine verbesserte Thermostabilität des Wirkstoffs)“. Die hierfür herangezogenen Überlegungen basieren auf verschiedenen Publikationen und Statistiken^{3,4,5} der Evidenzstufe V ohne systematische beschriebene Recherche.

Allein aus der Zulassung und Markteinführung eines neuen Präparats und einer damit nach Aussage des pharmazeutischen Unternehmers verbundenen „Verbesserung der Versorgungssicherheit“ ist kein Zusatznutzen abzuleiten, da sich eine solche Verbesserung nicht aus einem Wirkstoff-spezifischen Vorteil des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber den bestehenden Therapiemöglichkeiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt.

Des Weiteren sieht der pharmazeutische Unternehmer einen Vorteil von Turoctocog alfa gegenüber Octocog alfa der dritten Generation in dem Sachverhalt, dass Turoctocog alfa vorübergehend bei Temperaturen von bis zu 30 °C gelagert werden könne, gegenüber einer Lagerungstemperatur von nur 25 °C bei Octocog alfa. Aus dieser um 5 °C unterschiedlichen Lagerungsfähigkeit ergäbe sich während der Sommermonate sowie bei Reisen in wärmere Länder eine verbesserte Teilnahme am sozialen Leben. Der pharmazeutische Unternehmer legt hierzu jedoch keine vergleichenden, ausreichend interpretierbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

Fazit:

Der G-BA betrachtet die dargelegten Überlegungen insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Nutzen und Schaden von Turoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten zu können. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

³ Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Tabellen Gewinnung, Herstellung, Import, Export und Verbrauch 2012 und Auswertungen über mehrere Jahre (Stand 29.07.2013). URL: <http://www.pei.de/DE/infos/meldepflichtige/meldung-blutprodukte-21-transfusionsgesetz/berichte/berichte-21tfg-node.html#doc3258776bodyText4> (letzter Zugriff: 06.06.2014).

⁴ Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Bericht der Arbeitsgruppe "Gesamtstrategie Blutversorgung angesichts vCJK" (2001.). URL: http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/gesamtstrategie/gesamtstrategie-bericht-2001.pdf?__blob=publicationFile&v=1 (letzter Zugriff: 06.06.2014).

⁵ Statistiken des Deutschen Wetterdienstes.

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

Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung: ca. 3190-3585

Der G-BA legt die vom IQWiG in der Dossierbewertung 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 Geburten⁶. 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 2010⁷). Bei einer Bevölkerungszahl von 40 112 400 männlichen Einwohner (Statistisches Bundesamt 2010⁸) 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 Risikostrukturausgleichs⁹ und wurde den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier entnommen.

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 Turoctocog alfa (NovoEight[®]) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Mai 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002719/WC500157553.pdf

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Turoctocog 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. Juni 2014).

⁶ 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: 14.03.2014).

⁷ Paul-Ehrlich-Institut. Berichte nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG): Angaben zu Patienten mit angeborenen Hämostasestörungen der Jahre 2008 bis 2012 (01.07.2013). URL: http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/dhr-deutsches-haemophileregister/deutsches-haemophileregister-dhr-tabellen-abbildungen-tfg21-2008-2012.zip?__blob=publicationFile&v=4 (letzter Zugriff: 14.03.2014).

⁸ Statistisches Bundesamt. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/GeslechtStaatsangehoerigkeit.html> (letzter Zugriff: 04.06.2014).

⁹ 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: 14.03.2014).

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 Turoctocog 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 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 83,4 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2009“¹⁰ 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: 61,6 kg; 6 bis unter 12 Jahre: 32,6 kg; unter 6 Jahre: 15,1 kg.

Bei Turoctocog alfa sieht die Fachinformation 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.

Für die Präparate der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist gemäß der jeweiligen Fachinformation das Therapieschema 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) sowie für Optivate® (17 bis 30 I.E. pro kg Körpergewicht bis 3-mal in der Woche).

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 1 668 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,

¹⁰ Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg); Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht; 2009; Geschlecht: männlich. URL: http://www.gbe-bund.de/oowa921-in-stall/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_FORMPROC?TARGET=&PAGE=_XWD_6&OPINDEX=1&HANDLER=XWD_CUBE.SETPGS&DATACUBE=_XWD_34&D.000=3731&D.003=42 (letzter Zugriff: 05.06.2014).

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 AMPPreisV 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.

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 Turoctocog 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 18. Februar 2013 eingegangen am 20. Februar 2013 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. März 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 11. April 2013 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. Dezember 2013 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine Vorprüfung auf formale Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 14. Januar 2014 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Turoctocog alfa ist der 15. Januar 2014.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Januar 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 Dossiers zum Wirkstoff Turoctocog alfa beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 10. April 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. April 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Mai 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Mai 2014 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 24. Juni 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. Juli 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. März 2013	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	20. Mai 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	3. Juni 2014 17. Juni 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juni 2014	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. Juli 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. Juli 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. Beschluss

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 3. Juli 2014 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 19. Juni 2014 (BAnz AT 18.07.2014 B4), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Turoctocog alfa wie folgt ergänzt:**

Turoctocog alfa

Beschluss vom: 3. Juli 2014
In Kraft getreten am: 3. Juli 2014
BAnz AT 06.08.2014 B2

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

NovoEight^{®1} ist angezeigt zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII).

NovoEight[®] 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 Turoctocog alfa (NovoEight[®]) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Mai 2014):

¹ Fachinformation NovoEight[®] (Turoctocog alfa; Stand November 2013).

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002719/WC500157553.pdf

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

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

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					
Turoctocog alfa (NovoEight [®])	Erwachsene 12 – < 18 Jahre 6 – < 12 Jahre < 6 Jahre	alle 2 Tage bis 3 x wöchentlich	kontinuierlich	1	156 – 183
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII					
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 [®] , Recombinate Antihämophilie Faktor [®])	Erwachsene 12 – < 18 Jahre 6 – < 12 Jahre < 6 Jahre	alle 2 bis 3 Tage	kontinuierlich	1	122 – 183
Moroctocog alfa (Refacto [®])	Erwachsene 12 – < 18 Jahre 6 – < 12 Jahre < 6 Jahre	alle 2 bis 3 Tage	kontinuierlich	1	122 – 183
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII					

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.

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 ⁵ (I. E.)	Jahresdurchschnittsverbrauch ⁶ (Durchstechflasche)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Turoctocog alfa ⁷ (NovoEight [®])	250	1	Erwachsene ⁸	312 – 468
	500		1 668 – 4 170	312
	1 000		12 – < 18 Jahre ⁸	
	1 500		1 232 – 3 080	
	2 000		6 – < 12 Jahre ⁹	156
3 000	815 – 1 956	156		
	< 6 Jahre ⁹			
	377,5 – 906			
Zweckmäßige Vergleichstherapie¹⁰				
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII				
Octocog alfa (Advate [®])	250	1	Erwachsene	244 – 366
	500		1 668 – 3 336	244 – 366
	1 000		12 – < 18 Jahre	
	1 500		1 232 – 2 464	
	2 000		6 – < 12 Jahre	183 – 244
3 000	652 – 1 304	156 – 208		
	< 6 Jahre ¹¹			
	302 – 755			
Octocog alfa (Kogenate [®] , Helixate [®])	250	1	Erwachsene	366
	500		1 668 – 3 336	244 – 366
	1 000		12 – < 18 Jahre	

⁴ Es sind 9 Faktor VIII-Präparate aus humanem Plasma verfügbar: Octanate[®], Beriate[®], Faktor VIII SDH Interse- ro[®], Haemocitin[®], Optivate[®], Voncento[®], Wilate[®], Immunat Stim plus[®], Fanhdi[®] und Haemate[®].

⁵ Mittleres Körpergewicht (männlich): Mikrozensus 2009: Erwachsene: 83,4 kg; 12 bis unter 18 Jahre: 61,6 kg; 6 bis unter 12 Jahre: 32,6 kg; unter 6 Jahre: 15,1 kg.

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

⁷ Verbrauchsspanne gemäß Fachinformation: 20 – 40 I. E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht alle zwei Tage oder 20 – 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).

⁸ 20 – 50 I. E. pro kg Körpergewicht 3-mal pro Woche.

⁹ 25 – 60 I. E. pro kg Körpergewicht 3-mal pro Woche.

¹⁰ In der Regel ist die Dosierung für alle Präparate der zweckmäßigen Vergleichstherapie altersübergreifend gemäß Fachinformation 20 – 40 I. E. pro kg Körpergewicht alle 2 – 3 Tage. Abweichungen werden separat vermerkt.

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

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (I. E.)	Menge pro Packung (Durchstechflasche)	Dosierung pro Injektion ⁵ (I. E.)	Jahresdurchschnittsverbrauch ⁶ (Durchstechflasche)
	2 000 3 000		1 232 – 2 464 6 – < 12 Jahre 652 – 1 304 < 6 Jahre 302 – 604	244 – 366 122 – 366
Octocog alfa (Recombinante Antihämophilie Faktor [®])	500 1 000	1	Erwachsene 1 668 – 3 336 12 – < 18 Jahre 1 232 – 2 464 6 – < 12 Jahre 652 – 1 304 < 6 Jahre ¹² 302 – 604	244 – 732 244 – 549 122 – 366 122 – 183
Moroctocog alfa (Refacto [®])	250 500 1 000 2 000 3 000	1	Erwachsene 1 668 – 3 336 12 – < 18 Jahre 1 232 – 2 464 6 – < 12 Jahre 652 – 1 304 < 6 Jahre ¹² 302 – 604	366 244 – 366 244 – 366 122 – 366
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII				
human-plasmatische Präparate ⁴	250 ¹³ 450 ¹⁴ 500 900 ¹⁴ 1 000	1	Erwachsene 1 668 – 3 336 12 – < 18 Jahre 1 232 – 2 464 6 – < 12 Jahre 652 – 1 304 < 6 Jahre ¹² 302 – 604	244 – 732 244 – 549 122 – 366 122 – 366

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

¹³ Voncento[®]: kein Präparat mit Wirkstärke 250 I. E. verfügbar.

¹⁴ Wirkstärke nur für Wilate[®] verfügbar.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ¹⁵	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Turoctocog alfa (NovoEight®)	352,35 € (250 I. E.)	331,65 € [1,80 € ¹⁶ ; 18,90 € ¹⁷]
	693,71 € (500 I. E.)	654,11 € [1,80 € ¹⁶ ; 37,80 € ¹⁷]
	1 376,44 € (1 000 I. E.)	1 299,04 € [1,80 € ¹⁶ ; 75,60 € ¹⁷]
	2 042,95 € (1 500 I. E.)	1 927,75 € [1,80 € ¹⁶ ; 113,40 € ¹⁷]
	2 704,83 € (2 000 I. E.)	2 551,83 € [1,80 € ¹⁶ ; 151,20 € ¹⁷]
	4 028,58 € (3 000 I. E.)	3 799,98 € [1,80 € ¹⁶ ; 226,80 € ¹⁷]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII		
Octocog alfa (Advate®, Kogenate®, Helixate®, Recombinate Anti-hämophilie Faktor®)	346,46 – 360,92 € (250 I. E.)	325,45 – 340,22 € [1,80 € ¹⁶ ; 19,21 € ¹⁷ ; 18,90 € ¹⁷]
	666,24 – 711,72 € (500 I. E.)	629,09 – 672,12 € [1,80 € ¹⁶ ; 35,35 € ¹⁷ ; 37,80 € ¹⁷]
	1 322,36 – 1 413,31 € (1 000 I.E.)	1 249,86 € – 1 335,91 € [1,80 € ¹⁶ ; 70,70 € ¹⁷ ; 75,60 € ¹⁷]
	2 084,01 € (1 500 I. E.)	1 968,81 € [1,80 € ¹⁶ ; 113,40 € ¹⁷]
	2 655,80 – 2 745,89 € (2 000 I.E.)	2 505,60 € – 2 592,89 € [1,80 € ¹⁶ ; 148,40 € ¹⁷ ; 151,20 € ¹⁷]
	3 955,04 – 4 069,65 € (3 000 I.E.)	3 730,64 – 3 841,05 € [1,80 € ¹⁶ ; 222,60 € ¹⁷ ; 226,80 € ¹⁷]
Moroctocog (Refacto®)	307,36 € (250 I. E.)	288,59 € [1,80 € ¹⁶ ; 16,98 € ¹⁷]
	604,59 € (500 I. E.)	568,84 € [1,80 € ¹⁶ ; 33,95 € ¹⁷]
	1 199,06 € (1 000 I. E.)	1 129,36 € [1,80 € ¹⁶ ; 67,90 € ¹⁷]
	2 387,98 € (2 000 I. E.)	2 250,38 € [1,80 € ¹⁶ ; 135,80 € ¹⁷]
	3 576,91 € (3 000 I. E.)	3 371,41 € [1,80 € ¹⁶ ; 203,70 € ¹⁷]
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII		

¹⁵ 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.

¹⁶ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹⁷ Rabatt nach § 130a SGB V.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ¹⁵	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
human-plasmatische Präparate ¹⁸	276,49 – 304,94 € (250 I. E.)	259,99 – 286,87 € [1,80 € ¹⁶ ; 14,70 €, 16,28 € ¹⁷]
	541,99 – 598,89 € (500 I. E.)	510,79 – 564,54 € [1,80 € ¹⁶ ; 29,40 €, 32,55 € ¹⁷]
	1 073,00 – 1 186,79 € (1 000 I.E.)	1 012,40 – 1 119,89 € [1,80 € ¹⁶ ; 58,80 € ¹⁷ ; 65,10 € ¹⁷]
	2 214,55 € (2 000 I. E.)	2 089,55 € [1,80 € ¹⁶ ; 123,20 € ¹⁷]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Turoctocog alfa	
Erwachsene	352 466,40 – 847 184,52 €
12 bis unter 18 Jahre	254 387,64 – 644 534,28 €
6 bis unter 12 Jahre	202 650,24 – 398 085,48 €
unter 6 Jahre	102 041,16 – 202 650,24 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII	
Octocog alfa	
Erwachsene	273 646,00 – 825 910,11 €
12 bis unter 18 Jahre	195 301,26 – 597 496,83 €
6 bis unter 12 Jahre	118 077,70 – 360 292,23 €
unter 6 Jahre	76 748,98 – 277 869,28 €
Moroctocog alfa	
Erwachsene	242 388,38 – 721 065,75 €
12 bis unter 18 Jahre	172 989,90 – 515 917,26 €
6 bis unter 12 Jahre	104 606,46 – 310 770,60 €

¹⁸ Die Preisspannen ergeben sich aus den Preisen der Präparate: Beriate[®], Haemate[®], Voncento[®], Octanate[®], Faktor VIII SDH Intersero[®], Haemocitin[®], Wilate[®] und Immunate Stim plus[®]. Für das Präparat Fanhdi[®] gibt es keine Preisangaben in der Lauer-Taxe.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
unter 6 Jahre	69 398,48 – 156 909,69 €
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII	
Erwachsene	217 547,96 – 718 130,43 €
12 bis unter 18 Jahre	155 231,58 – 513 190,56 €
6 bis unter 12 Jahre	94 035,16 – 308 250,69 €
unter 6 Jahre	59 476,22 – 204 939,87 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 3. Juli 2014 in Kraft.

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

Berlin, den 3. Juli 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



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)
Turoctocog alfa**

Vom 3. Juli 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 3. Juli 2014 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 19. Juni 2014 (BAnz AT 18.07.2014 B4), wie folgt zu ändern:

I.

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

Turoctocog alfa

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

NovoEight^{®1} ist angezeigt zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII).

NovoEight[®] 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 Turoctocog alfa (NovoEight[®]) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Mai 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002719/WC500157553.pdf

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

¹ Fachinformation NovoEight[®] (Turoctocog alfa; Stand November 2013).



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

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					
Turoctocog alfa (NovoEight [®])	Erwachsene 12 – < 18 Jahre 6 – < 12 Jahre < 6 Jahre	alle 2 Tage bis 3 x wöchentlich	kontinuierlich	1	156 – 183
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII					
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 [®] , Recombinate Antihämophilie Faktor [®])	Erwachsene 12 – < 18 Jahre 6 – < 12 Jahre < 6 Jahre	alle 2 bis 3 Tage	kontinuierlich	1	122 – 183
Moroctocog alfa (Refacto [®])	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 (l. E.)	Menge pro Packung (Durchstechflasche)	Dosierung pro Injektion ⁵ (l. E.)	Jahresdurchschnittsverbrauch ⁶ (Durchstechflasche)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Turoctocog alfa ⁷ (NovoEight [®])	250	1	Erwachsene ⁸	312 – 468
	500		1 668 – 4 170	
	1 000		12 – < 18 Jahre ⁸	
	1 500		1 232 – 3 080	
	2 000		6 – < 12 Jahre ⁹	
3 000	815 – 1 956	156		
			< 6 Jahre ⁹	156
			377,5 – 906	

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 9 Faktor VIII-Präparate aus humanem Plasma verfügbar: Octanate[®], Beriate[®], Faktor VIII SDH Intersero[®], Haemocitin[®], Optivate[®], Voncento[®], Wilate[®], Immunate Stim plus[®], Fanhdi[®] und Haemate[®].

⁵ Mittleres Körpergewicht (männlich): Mikrozensus 2009: Erwachsene: 83,4 kg; 12 bis unter 18 Jahre: 61,6 kg; 6 bis unter 12 Jahre: 32,6 kg; unter 6 Jahre: 15,1 kg.

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

⁷ Verbrauchsspanne gemäß Fachinformation: 20 – 40 l. E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht alle zwei Tage oder 20 – 50 l. E. pro kg Körpergewicht 3-mal pro Woche. Zur Darstellung des Verbrauchs: Dosierungsschema mit der größeren Verbrauchsspanne (beinhaltet die Verbrauchsspanne des alternativen Dosierungsschemas).

⁸ 20 – 50 l. E. pro kg Körpergewicht 3-mal pro Woche.

⁹ 25 – 60 l. E. pro kg Körpergewicht 3-mal pro Woche.



Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (l. E.)	Menge pro Packung (Durchstechflasche)	Dosierung pro Injektion ⁷ (l. E.)	Jahresdurchschnittsverbrauch ⁵ (Durchstechflasche)
Zweckmäßige Vergleichstherapie¹⁰				
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII				
Octocog alfa (Advate [®])	250	1	Erwachsene	244 – 366
	500		1 668 – 3 336	
	1 000		12 – < 18 Jahre	
	1 500		1 232 – 2 464	
	2 000		6 – < 12 Jahre	
3 000	652 – 1 304	183 – 244		
		< 6 Jahre ¹¹	156 – 208	
		302 – 755		
Octocog alfa (Kogenate [®] , Helixate [®])	250	1	Erwachsene	366
	500		1 668 – 3 336	
	1 000		12 – < 18 Jahre	
	2 000		1 232 – 2 464	
	3 000		6 – < 12 Jahre	
		652 – 1 304	244 – 366	
		< 6 Jahre	122 – 366	
		302 – 604		
Octocog alfa (Recombinante Anti- hämophilie Faktor [®])	500	1	Erwachsene	244 – 732
	1 000		1 668 – 3 336	
			12 – < 18 Jahre	
			1 232 – 2 464	
			6 – < 12 Jahre	
		652 – 1 304	244 – 549	
		< 6 Jahre ¹²	122 – 366	
		302 – 604	122 – 183	
Morococog alfa (Refacto [®])	250	1	Erwachsene	366
	500		1 668 – 3 336	
	1 000		12 – < 18 Jahre	
	2 000		1 232 – 2 464	
	3 000		6 – < 12 Jahre	
		652 – 1 304	244 – 366	
		< 6 Jahre ¹²	122 – 366	
		302 – 604		
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII				
human-plasmatische Präparate ⁴	250 ¹³	1	Erwachsene	244 – 732
	450 ¹⁴		1 668 – 3 336	
	500		12 – < 18 Jahre	
	900 ¹⁴		1 232 – 2 464	
	1 000		6 – < 12 Jahre	
		652 – 1 304	244 – 549	
		< 6 Jahre ¹²	122 – 366	
		302 – 604	122 – 366	

¹⁰ In der Regel ist die Dosierung für alle Präparate der zweckmäßigen Vergleichstherapie altersübergreifend gemäß Fachinformation 20 – 40 l. E. pro kg Körpergewicht alle 2 – 3 Tage. Abweichungen werden separat vermerkt.

¹¹ 20 – 50 l. E. pro kg 3 – 4-mal pro Woche.

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

¹³ Voncento[®]; kein Präparat mit Wirkstärke 250 l. E. verfügbar.

¹⁴ Wirkstärke nur für Wilate[®] verfügbar.



Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ¹⁵	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Turoctocog alfa (NovoEight [®])	352,35 € (250 I. E.) 693,71 € (500 I. E.) 1 376,44 € (1 000 I. E.) 2 042,95 € (1 500 I. E.) 2 704,83 € (2 000 I. E.) 4 028,58 € (3 000 I. E.)	331,65 € [1,80 € ¹⁶ ; 18,90 € ¹⁷] 654,11 € [1,80 € ¹⁶ ; 37,80 € ¹⁷] 1 299,04 € [1,80 € ¹⁶ ; 75,60 € ¹⁷] 1 927,75 € [1,80 € ¹⁶ ; 113,40 € ¹⁷] 2 551,83 € [1,80 € ¹⁶ ; 151,20 € ¹⁷] 3 799,98 € [1,80 € ¹⁶ ; 226,80 € ¹⁷]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII		
Octocog alfa (Advate [®] , Kogenate [®] , Helixate [®] , Recombinate Antihämophilie Faktor [®])	346,46 – 360,92 € (250 I. E.) 666,24 – 711,72 € (500 I. E.) 1 322,36 – 1 413,31 € (1 000 I. E.) 2 084,01 € (1 500 I. E.) 2 655,80 – 2 745,89 € (2 000 I. E.) 3 955,04 – 4 069,65 € (3 000 I. E.)	325,45 – 340,22 € [1,80 € ¹⁶ ; 19,21 € ¹⁷ ; 18,90 € ¹⁷] 629,09 – 672,12 € [1,80 € ¹⁶ ; 35,35 € ¹⁷ ; 37,80 € ¹⁷] 1 249,86 € – 1 335,91 € [1,80 € ¹⁶ ; 70,70 € ¹⁷ ; 75,60 € ¹⁷] 1 968,81 € [1,80 € ¹⁶ ; 113,40 € ¹⁷] 2 505,60 € – 2 592,89 € [1,80 € ¹⁶ ; 148,40 € ¹⁷ ; 151,20 € ¹⁷] 3 730,64 – 3 841,05 € [1,80 € ¹⁶ ; 222,60 € ¹⁷ ; 226,80 € ¹⁷]
Moroctocog (Refacto [®])	307,36 € (250 I. E.) 604,59 € (500 I. E.) 1 199,06 € (1 000 I. E.) 2 387,98 € (2 000 I. E.) 3 576,91 € (3 000 I. E.)	288,59 € [1,80 € ¹⁶ ; 16,98 € ¹⁷] 568,84 € [1,80 € ¹⁶ ; 33,95 € ¹⁷] 1 129,36 € [1,80 € ¹⁶ ; 67,90 € ¹⁷] 2 250,38 € [1,80 € ¹⁶ ; 135,80 € ¹⁷] 3 371,41 € [1,80 € ¹⁶ ; 203,70 € ¹⁷]
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII		
human-plasmatische Präparate ¹⁸	276,49 – 304,94 € (250 I. E.) 541,99 – 598,89 € (500 I. E.) 1 073,00 – 1 186,79 € (1 000 I. E.) 2 214,55 € (2 000 I. E.)	259,99 – 286,87 € [1,80 € ¹⁶ ; 14,70 € ¹⁷ ; 16,28 € ¹⁷] 510,79 – 564,54 € [1,80 € ¹⁶ ; 29,40 € ¹⁷ ; 32,55 € ¹⁷] 1 012,40 – 1 119,89 € [1,80 € ¹⁶ ; 58,80 € ¹⁷ ; 65,10 € ¹⁷] 2 089,55 € [1,80 € ¹⁶ ; 123,20 € ¹⁷]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Turoctocog alfa	
Erwachsene	352 466,40 – 847 184,52 €
12 bis unter 18 Jahre	254 387,64 – 644 534,28 €
6 bis unter 12 Jahre	202 650,24 – 398 085,48 €
unter 6 Jahre	102 041,16 – 202 650,24 €

¹⁵ 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.

¹⁶ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹⁷ Rabatt nach § 130a SGB V.

¹⁸ Die Preisspannen ergeben sich aus den Preisen der Präparate: Beriate[®], Haemate[®], Voncento[®], Octanate[®], Faktor VIII SDH Intersero[®], Haemocitin[®], Wilate[®] und Immunate Stim plus[®]. Für das Präparat Fanhdi[®] gibt es keine Preisangaben in der Lauer-Taxe.



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII	
Octocog alfa	
Erwachsene	273 646,00 – 825 910,11 €
12 bis unter 18 Jahre	195 301,26 – 597 496,83 €
6 bis unter 12 Jahre	118 077,70 – 360 292,23 €
unter 6 Jahre	76 748,98 – 277 869,28 €
Moroctocog alfa	
Erwachsene	242 388,38 – 721 065,75 €
12 bis unter 18 Jahre	172 989,90 – 515 917,26 €
6 bis unter 12 Jahre	104 606,46 – 310 770,60 €
unter 6 Jahre	69 398,48 – 156 909,69 €
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII	
Erwachsene	217 547,96 – 718 130,43 €
12 bis unter 18 Jahre	155 231,58 – 513 190,56 €
6 bis unter 12 Jahre	94 035,16 – 308 250,69 €
unter 6 Jahre	59 476,22 – 204 939,87 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 3. Juli 2014 in Kraft.

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

Berlin, den 3. Juli 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Januar 2014 ein Dossier zum Wirkstoff Tu-roctocog alfa eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. April 2014 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"

2.2 Nutzenbewertung

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

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

Sie sind hier:

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



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Turoctocog alfa

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Turoctocog alfa
- **Handelsname:** NovoEight®
- **Therapeutisches Gebiet:** Hämophilie A
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novo Nordisk Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.01.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.04.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.05.2014
- **Beschlussfassung:** Anfang Juli 2014

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2014-01-15-D-092)

- [Modul 1 \(157.7 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-434/2014-01-14_Modul1A_Turoctocog%20alfa.pdf)
- [Modul 2 \(601.1 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-435/2014-01-14_Modul2A_Turoctocog%20alfa.pdf)
- [Modul 3 \(875.3 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-436/2014-01-14_Modul3A_Turoctocog%20alfa.pdf)
- [Modul 4 \(1.3 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-437/2014-01-14_Modul4A_Turoctocog%20alfa.pdf)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/99/>

15.04.2014

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (217.4 kB, PDF) (http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-99/Information%20zur%20zVT_Turoctocog%20alpha.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Turoctocog alpha (NovoEight®, Stand November 2013)

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

NovoEight® 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: März 2013

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft (5. Kap. § 6 VerfO), in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.04.2014 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(292.9 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-438/2014-04-10_A14-04_Turoctocog%20alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf) (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-438/2014-04-10_A14-04_Turoctocog%20alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.05.2014
- Mündliche Anhörung: 27.05.2014

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 - Turoctocog alfa - 2014-01-15-D-092*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(155.0 kB, Word\)](#)

(<http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc>)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 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 **06.05.2014** elektronisch an den G-BA

(nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Turoctocog alfa - 2014-01-15-D-092* 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 beigefügt 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 27.05.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte

melden Sie sich bis zum 19.05.2014 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 Juli 2014). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung am 27.05.2014 um 11:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 20.05.2014

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novo Nordisk Pharma GmbH	06.05.2014
Baxter Deutschland GmbH	06.05.2014
Bayer Vital GmbH	05.05.2014
Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen e. V.	05.05.2014
Bündnis zur Förderung der Sicherheit von Hämophilen e. V.	06.05.2014
Biotest AG	06.05.2014
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	06.05.2014
Deutsche Hämophiliegesellschaft e. V.	05.05.2014
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V.	06.05.2014
Octapharma GmbH	30.04.2014
Pfizer Pharma GmbH	06.05.2014
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	06.05.2014

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Novo Nordisk Pharma GmbH	Hr. Dr. Janssen Hr. Dr. Dr. Bassus Fr. Dr. Thiele Hr. Dr. Soblik
Baxter Deutschland GmbH	Fr. Dr. Reichert Fr. Klimaschewski
Bayer Vital GmbH	Fr. Dr. Dietze Fr. Dr. Kellermann
Biotest AG	Hr. Dr. Becker Hr. Rübesam
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	Hr. Dr. Peters
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V.	Hr. Prof. Dr. Wörmann Hr. Dr. Tiede
Octapharma GmbH	Hr. Moll Hr. Dr. Knaub
Pfizer Pharma GmbH	Hr. Sándor von Tóth Hr. Kürschner
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Hr. Dr. Dintsios Hr. Dr. Rasch

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme: Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	06.Mai.2014
Stellungnahme zu	Turoctocog alfa/NovoEight®
Stellungnahme von	<i>Novo Nordisk Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eingangs weisen wir darauf hin, dass die Firma Novo Nordisk Pharma GmbH nach erneuter intensiver Würdigung der zulassungsrechtlichen und arzneimittelimmanenten Besonderheiten des Wirkstoffs Turoctocog alfa auf dem Standpunkt steht, dass das Präparat NovoEight® mit dem Wirkstoff Turoctococ alfa von der frühen Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V auszunehmen ist. Von daher ersuchen wir den G-BA, das nach Meinung von Novo Nordisk grundlos begonnene Nutzenbewertungsverfahren unverzüglich zu beenden.</p> <p>Novo Nordisk geht aus den nachfolgenden Gründen davon aus, dass Turcotocog alfa unter den herrschenden Bedingungen keiner Nutzenbewertung gem. § 35 a SGB V nach AMNOG unterzogen werden kann:</p> <p>a) Die Verfahrensordnung sieht keine Bewertung von Produkten vor, die eine Zulassung unter besonderen Bedingungen erhalten</p> <p>Die Beschäftigung mit dieser Fragstellung verfestigte sich anlässlich der am 30. April 2014 vom G-BA organisierten und in seinen Räumen stattgefundenen Fachtagung „Drei Jahre frühe Nutzenbewertung: Erfahrungen – Standortbestimmung – Weiterentwicklung“, im Rahmen derer dieses Problem offen adressiert wurde: Die Verfahrensordnung regelt nicht eindeutig die Dossierpflicht bzw. Dossiererstellung für solche Produkte, die</p>	<p>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:</p> <p>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).</p> <p>Aufgrund von Unterschieden in den Aminosäuresequenzen des Wirkstoffs Turoctocog alfa und der Wirkstoffe der bereits im Markt befindlichen humanen oder rekombinant hergestellten Faktor VIII Präparate wird Turoctocog alfa gemäß 5. Kapitel § 2 Absatz 1 Satz 1 bis 3 VerfO i.V.m. 4. Kapitel § 16 Abs. 2 als „neuer Wirkstoff“ angesehen.</p> <p>Da das Arzneimittel NovoEight® mit dem Wirkstoff Turoctocog alfa ein Unterlagenschutz im Rahmen der Zulassung erteilt wird, fällt dieses Arzneimittel unter den Geltungsbereich des § 35a SGB V, da ein in Deutschland oder zentral europäisch zugelassenes Fertigarzneimittel mit diesem Wirkstoff nicht vor dem 1. Januar 2011 in Deutschland in den Verkehr gebracht worden ist. Daraus folgt, dass ein Dossier zur Nutzenbewertung zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens eines Arznei-</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bestimmten Zulassungsverfahren unterliegen. Den Besonderheiten dieser Produkte wird im Rahmen des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V nicht Rechnung getragen. NovoEight® ist ein solches Produkt mit speziellen Zulassungsbedingungen.</p> <p>Mit dem Präparat NovoEight® wird eine seltene Erkrankung therapiert, selbst wenn das Produkt formal keinen Orphan Drug-Status besitzt. Studien, die vor Marktzulassung durchgeführt werden, können daher nur eine begrenzte Anzahl an Patienten einschließen, was mit einer entsprechenden Limitierung von zu untersuchenden Fragestellungen einhergeht. Die europäische Zulassungsbehörde (EMA) hat dies in der „<i>Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products</i>“ auf besondere Weise berücksichtigt, indem sie zur Bestätigung der Effektivität für die Zulassung von Faktor VIII-Präparaten das Heranziehen von vergleichenden pharmako-kinetischen Daten als Surrogat erlaubt. Grund hierfür ist, dass das die eigentliche Wirkung im Körper hervorrufende Molekül bei allen Faktor VIII-Präparaten identisch ist (aktivierter Faktor VIII)¹. Im Rahmen der Zulassung von Faktor VIII Präparaten wird also eine Art Bezugnahme auf bisher schon existierende und vorhandene Daten ausdrücklich erlaubt, was dem Wesen nach gegen eine Neuheit des Wirkprinzips von Faktor VIII Produkten spricht.</p> <p>Bei derartigen Sonderfällen, in denen die Zulassungsanforderungen</p>	<p>mittels mit dem Wirkstoff Turoctocog alfa einzureichen ist.</p>

¹ European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. London: 21 Jul 2011

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>im Vergleich zu anderen Arzneimitteln deutlich modifiziert oder reduziert werden, stößt die Verfahrensordnung zum Nutzenbewertungsverfahren an ihre Grenzen. Dies zeigte sich unter anderem darin, dass es gemäß Systematik der Dossievorlage gar nicht vorgesehen war, im Modul 4 des NovoEight®-Dossiers die Daten aus den GuardianTM-Zulassungsstudien zu präsentieren.</p> <p>b) Das AMNOG-Verfahren ist nur vorgesehen für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen.</p> <p>Der Gesetzgeber hat in seiner Begründung zum § 35a SGB V aufgeführt:</p> <p>„Neue Wirkstoffe im Sinne dieser Vorschrift sind Wirkstoffe, deren Wirkung bei der erstmaligen Zulassung durch die zuständige Bundesoberbehörde oder durch die Europäische Kommission der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind und die daher der Verschreibungspflicht unterliegen (§ 48 Absatz 1 Satz 1 Nummer 3 AMG sowie die Verordnung (EG) Nr. 726/2004). Die Neuregelung gilt damit beispielsweise nicht für Generika oder sonstige Arzneimittel mit Wirkstoffen, deren Wirkung der medizinischen Wissenschaft allgemein bekannt ist.“².</p> <p>Dem Nutzenbewertungsverfahren nach § 35 a SGB V unterliegen nur Arzenimittel mit neuen Wirkstoffen. Wörtlich heißt es in § 35 a</p>	

² BT-Drs. 17/2413, S. 20

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Abs. 1 S. 1 SGB V:</p> <p><i>„Der Gemeinsame Bundesausschuss bewertet den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.“</i></p> <p>Zur Definition, was neue Wirkstoffe sind, findet sich in § 2 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in der aktuellen Fassung:</p> <p><i>„Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen im Sinne dieser Verordnung sind Arzneimittel, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff im Sinne dieser Verordnung gilt solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.“</i></p> <p>Zwar besteht für Turoctocog alfa aus formalen Gründen Unterlagenschutz, dennoch ist es im Sinne der Verordnung kein neuer Wirkstoff, da es einen Wirkstoff enthält, der der medizinischen Wissenschaft bereits allgemein bekannt ist: Mit dem aktivierten Faktor VIII enthält das Arzneimittel einen Wirkstoff, der bereits in anderen verfügbaren rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten enthalten ist, die ihre Wirkungen über das identische aktivierte Faktor VIII-Molekül entfalten wie NovoEight®. Aus diesem Grunde enthält per definitionem NovoEight® überhaupt keinen neuen Wirkstoff i. S. d. § 35 a SGB V und unterfällt von daher nicht der frühen</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzenbewertung gem. § 35 a SGB V.</p> <p>Der Wirkstoff von NovoEight® ist also unter Zugrundelegung der Definition der Neuheit eines Wirkstoffs gemäß AM-NutzenV nicht „neu“ in diesem Sinne, da er sich bereits vor dem Inkrafttreten des AMNOG am 01.01.2011 in Verkehr befand. Als Begründung ist anzuführen, dass für NovoEight® der gleiche Wirkmechanismus wie bei allen anderen Faktor VIII-Präparaten zugrunde liegt. Die therapeutische Wirkung von rekombinanten Faktor VIII Präparaten ist der medizinischen Wissenschaft, wie bereits erwähnt, schon seit längerem bekannt.</p> <p>Zwar ist die Molekülstruktur von Turoctocog alfa hinsichtlich der B-Domäne im Vergleich mit anderen rekombinant hergestellten Faktor VIII-Präparaten nicht identisch:</p> <ul style="list-style-type: none">• Turoctocog alfa: B-Domänen-verkürzter Faktor VIII³• Octocog alfa: Volllängen-Faktor VIII⁴• Moroctocog alfa: B-Domänen-deletierter Faktor VIII⁵ <p>Allerdings ist die B-Domäne für die hämostatische Wirkung des</p>	

³ Novo Nordisk. Fachinformation. NovoEight® 250/ 500/ 1500/ 2000 /3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: November 2013

⁴ Baxter AG. Fachinformation. ADVATE® 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./1500 I.E./2000 I.E./2500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Wien, Österreich: Baxter AG; Stand: Juli 2012

⁵ Pfizer Limited. Fachinformation. ReFacto AF® 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Sandwich/Kent, UK: Pfizer Limited; Stand: Oktober 2012.

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Faktor VIIIa irrelevant, da diese beim Aktivierungsprozess des Faktor VIII zu Faktor VIIIa abgespalten wird. Die Aminosäuresequenz der B-Domäne hat demnach keinen Einfluss auf die katalytischen Fähigkeiten des Faktor VIIIa im Tenasekomplex (Faktor VIIIa und Faktor IXa). Obwohl die genaue Funktion der B-Domäne noch nicht vollständig geklärt ist (eine Hauptfunktion scheint in der Vermittlung intrazellulärer Transportprozesse zu liegen⁶), ist eine direkte Beteiligung der B-Domäne am Gerinnungsprozess nach jetzigem Kenntnisstand unwahrscheinlich^{7,8}.</p> <p>Der nach Abspaltung der B-Domäne gebildete Faktor VIIIa hat bei allen in Deutschland verfügbaren Faktor VIII-Präparaten eine identische Molekülstruktur und ist das wirkende Molekül. Der Faktor VIII als Vorstufe hierzu entfaltet hingegen selbst keine pharmakologische Wirkung. Dementsprechend stimmen auch sämtliche Details, die zum Wirkmechanismus von Turoctocog alfa in der NovoEight®-Fachinformation angegeben werden, bis auf kleinere Textmodifikationen z.B. mit denen in der Fachinformation zu Recombinate Antihämophilie Faktor (Octocog alfa der 1. rFVIII-Generation) überein (s. nachfolgende Tabelle). Ein entsprechender Vergleich mit der Advate®-Fachinformation würde zu einem identischen Ergebnis führen.</p>	

⁶ Pipe SW. Functional roles of the factor VIII B domain. Haemophilia. 2009 Nov;15(6):1187-96

⁷ Burke RL, Pachi C, Quiroga M, Rosenberg S, Haigwood N, Nordfang O, et al. The functional domains of coagulation factor VIII:C. J Biol Chem. 1986 Sep 25;261(27):12574-8

⁸ Pittman DD, Kaufman RJ. Site-directed mutagenesis and expression of coagulation factors VIII and V in mammalian cells. Methods Enzymol. 1993;222:236-60

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>Inhaltlich identische Angaben zum Wirkmechanismus in den Fachinformationen von rekombinant hergestellten Faktor VIII-Präparaten</p> <table border="1"> <tr> <td>Präparat</td> <td>NovoEight®</td> <td>Recombinante Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000</td> </tr> <tr> <td>Zulassungsdatum</td> <td>13.11.2013</td> <td>27.7.1993</td> </tr> <tr> <td>Bindung an den endogenen von-Willebrand-Faktor</td> <td>[...] Wird einem Hämophilie-Patienten Faktor VIII injiziert, bindet dieser an den endogenen von-Willebrand-Faktor im Blutkreislauf des Patienten.</td> <td>[...] Wenn er einem hämophilen Patienten infundiert wird, bindet sich der Faktor VIII an den von-Willebrand-Faktor im Blutkreislauf des Patienten.</td> </tr> <tr> <td>Wirkung des aktivierten Faktor VIII als Co-Faktor</td> <td>Aktivierter Faktor VIII wirkt als Co-Faktor für aktivierten Faktor IX, der die Umwandlung von Faktor X in aktivierten Faktor X beschleunigt. Aktivierter Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um. Thrombin wandelt dann Fibrinogen in Fibrin um und ein Gerinnsel kann gebildet werden. [...]</td> <td>Aktivierter Faktor VIII wirkt als Kofaktor für aktivierten Faktor IX und beschleunigt die Umwandlung von Faktor X in aktivierten Faktor X. Der aktivierte Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um. Thrombin wandelt dann Fibrinogen in Fibrin um und ein Gerinnsel kann sich bilden. [...]</td> </tr> <tr> <td>Erhöhung der Faktor VIII-Plasmaspiegel, Korrektur des Faktor VIII-Mangels und der Blutungsneigung</td> <td>Durch die Substitutionstherapie werden die Faktor-VIII-Plasmaspiegel erhöht, wodurch der Faktor-VIII Mangel und die Blutungsneigung vorübergehend korrigiert werden können.</td> <td>Die Substitutionstherapie hebt den Plasmaspiegel des Faktor VIII an und ermöglicht so eine vorübergehende Korrektur des Faktor VIII-Mangels und der Blutungsneigung.</td> </tr> </table>				Präparat	NovoEight®	Recombinante Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000	Zulassungsdatum	13.11.2013	27.7.1993	Bindung an den endogenen von-Willebrand-Faktor	[...] Wird einem Hämophilie-Patienten Faktor VIII injiziert, bindet dieser an den endogenen von-Willebrand-Faktor im Blutkreislauf des Patienten.	[...] Wenn er einem hämophilen Patienten infundiert wird, bindet sich der Faktor VIII an den von-Willebrand-Faktor im Blutkreislauf des Patienten.	Wirkung des aktivierten Faktor VIII als Co-Faktor	Aktivierter Faktor VIII wirkt als Co-Faktor für aktivierten Faktor IX, der die Umwandlung von Faktor X in aktivierten Faktor X beschleunigt. Aktivierter Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um. Thrombin wandelt dann Fibrinogen in Fibrin um und ein Gerinnsel kann gebildet werden. [...]	Aktivierter Faktor VIII wirkt als Kofaktor für aktivierten Faktor IX und beschleunigt die Umwandlung von Faktor X in aktivierten Faktor X. Der aktivierte Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um. Thrombin wandelt dann Fibrinogen in Fibrin um und ein Gerinnsel kann sich bilden. [...]	Erhöhung der Faktor VIII-Plasmaspiegel, Korrektur des Faktor VIII-Mangels und der Blutungsneigung	Durch die Substitutionstherapie werden die Faktor-VIII-Plasmaspiegel erhöht, wodurch der Faktor-VIII Mangel und die Blutungsneigung vorübergehend korrigiert werden können.	Die Substitutionstherapie hebt den Plasmaspiegel des Faktor VIII an und ermöglicht so eine vorübergehende Korrektur des Faktor VIII-Mangels und der Blutungsneigung.
Präparat	NovoEight®	Recombinante Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000																
Zulassungsdatum	13.11.2013	27.7.1993																
Bindung an den endogenen von-Willebrand-Faktor	[...] Wird einem Hämophilie-Patienten Faktor VIII injiziert, bindet dieser an den endogenen von-Willebrand-Faktor im Blutkreislauf des Patienten.	[...] Wenn er einem hämophilen Patienten infundiert wird, bindet sich der Faktor VIII an den von-Willebrand-Faktor im Blutkreislauf des Patienten.																
Wirkung des aktivierten Faktor VIII als Co-Faktor	Aktivierter Faktor VIII wirkt als Co-Faktor für aktivierten Faktor IX, der die Umwandlung von Faktor X in aktivierten Faktor X beschleunigt. Aktivierter Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um. Thrombin wandelt dann Fibrinogen in Fibrin um und ein Gerinnsel kann gebildet werden. [...]	Aktivierter Faktor VIII wirkt als Kofaktor für aktivierten Faktor IX und beschleunigt die Umwandlung von Faktor X in aktivierten Faktor X. Der aktivierte Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um. Thrombin wandelt dann Fibrinogen in Fibrin um und ein Gerinnsel kann sich bilden. [...]																
Erhöhung der Faktor VIII-Plasmaspiegel, Korrektur des Faktor VIII-Mangels und der Blutungsneigung	Durch die Substitutionstherapie werden die Faktor-VIII-Plasmaspiegel erhöht, wodurch der Faktor-VIII Mangel und die Blutungsneigung vorübergehend korrigiert werden können.	Die Substitutionstherapie hebt den Plasmaspiegel des Faktor VIII an und ermöglicht so eine vorübergehende Korrektur des Faktor VIII-Mangels und der Blutungsneigung.																

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auch die im Prinzip gleich zugelassenen Indikationsbereiche verdeutlichen, dass die Wirkstoffe an sich als gleich einzustufen sind und NovoEight® von daher aufgrund seines ebenfalls gleichen Wirkmechanismus von der Nutzenbewertung aufzunehmen ist. Das Anwendungsgebiet von NovoEight® lautet wie folgt:</p> <p><i>„Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel)“.</i></p> <p>Das Anwendungsgebiet des Arzneimittels Recombinate® 1000 Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung mit dem Wirkstoff Octocog alfa lautet:</p> <p><i>„Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel)“.</i></p> <p>Ergänzend ist dem gleichen Wirkprinzip (s.o.) geschuldet, dass der gleiche Anwendungsbereich eröffnet ist. Nicht nur das bereits bekannte Wirkprinzip von Faktor VIII Präparaten, sondern auch die Identität der Anwendungsgebiete in der Zulassung sind Argumente für eine Herausnahme von NovoEight® aus der frühen Nutzenbewertung.</p> <p>Der Anwendungsbereich der Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V ist eröffnet nur für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die ab dem 01.01.2011 erstmals in den Verkehr gebracht werden, sofern erstmals ein Arzneimittel mit diesem Wirkstoff in den Verkehr gebracht wird (vgl. § 3 Nr. 1 AM-NutzenV). Für die Frage der Dossierpflicht ist also entscheidend, ob ein Arzneimittel einen <i>neuen</i></p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wirkstoff im Sinne der AM-NutzenV enthält. Neue Wirkstoffe gemäß § 2 Abs. 1 S. 1 AM-NutzenV sind solche, „deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind.“ Die Übereinstimmung der Darstellungen zum Wirkmechanismus in den Fachinformationen von NovoEight® und Recombinate Antihämophilie Faktor verdeutlicht, dass die Wirkungen von Turoctocog alfa nach Aktivierung mit der von Octocog alfa identisch ist, da sie in beiden Fällen auf der hämostatischen Wirkung des Faktor VIIIa beruht. Octocog alfa wurde vor mehr als 20 Jahren zugelassen (s. Fachinformation⁹) und es besteht kein Unterlagenschutz mehr. Genauso wie das Bestehen von Unterlagenschutz ein Indiz für einen neuen Wirkstoff darstellt, lässt im umgekehrten Falle das Fehlen von Unterlagenschutz des erstzugelassenen Präparats mit dem betreffenden Wirkstoff darauf schließen, dass es sich gerade nicht mehr um einen neuen Wirkstoff handelt. Zudem sind beide Präparate auch noch grundsätzlich für das gleiche Anwendungsgebiet zugelassen. Die Gesamtschau dieser Umstände ergibt, dass der Tatbestand des „neuen Wirkstoffs“ für Turoctocog-alfa (NovoEight®) nicht erfüllt ist.</p> <p>Abschliessend sei an dieser Stelle auch noch einmal auf die „Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products“ der EMA hingewiesen, die das Heranziehen vergleichender pharmakokinetischer Daten als Surrogat zur Bestätigung der Effektivität für die Zulassung von Faktor VIII-</p>	

⁹ Baxter Deutschland GmbH. Fachinformation. Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant)1000. Unterschleißheim: Baxter Deutschland GmbH; Stand: Juli 2012

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Präparaten explizit erlaubt, da die therapeutische Wirkung immer von dem in seiner biochemischen Zusammensetzung identischen Faktor VIIIa ausgeübt wird. Die Bioäquivalenz von Turoctocog alfa und Advate® wurde im Rahmen der Zulassungsstudien bestätigt¹⁰. Es handelt sich also bei der Zulassung von Faktor VIII Präparaten im Prinzip um eine Art „bezugnehmende Zulassung“ im Sinne von § 24 b AMG. Diese bei Faktor VIII Produkten ausdrücklich gestattete Möglichkeit der Bezugnahme auf vergleichende pharmakokinetische Daten zeigt deutlich, dass hier von einem gleichen Wirkprinzip ausgegangen wird und von daher eine Neuheit bei Faktor VIII Produkten untereinander nicht vorliegt. Da auch hier auf europäischer Ebene davon ausgegangen wird, dass aufgrund der Wirkprinzipgleichheit die Vorlage vergleichender pharmakokinetischer Daten erlaubt ist, kann im Sinne einer Einheit der Rechtsordnung für die Frage der Neuheit des Wirkstoffs nichts anderes gelten. Turoctocog alfa ist folglich kein neuer Wirkstoff und ist somit von der frühen Nutzenbewertung nach § 35 SGB V auszunehmen.</p> <p>Fazit:</p> <p>NovoEight® enthält keinen neuen Wirkstoff im Sinne des § 35 a SGB V und der AM-NutzenV. Das Wirkprinzip von allen bereits existierenden rekombinatnen Faktor VIII Präparaten ist das</p>	

¹⁰ Martinowitz U, Bjerre J, Brand B, Klamroth R, Misgav M, Morfini M, et al. Bioequivalence between two serum-free recombinant factor VIII preparations (N8 and ADVATE(R))--an open-label, sequential dosing pharmacokinetic study in patients with severe haemophilia A. Haemophilia. 2011 Nov;17(6):854-9

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gleiche. Die die therapeutische Wirkung hervorrufene Aminosäuresequenz ist bei allen rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten die gleiche. Ebenso bestehen Übereinstimmungen im Indikationsbereich. Überdies sind die rekombinanten Faktor-VIII Produkte zulassungsrechtlich aufgrund der Zulässigkeit von Bezugnahmen nicht von der Systematik der für die frühe Nutzenbewertung im Sinne des § 35 a SGB V fallenden Definitionen erfassbar. Novo Nordisk vertritt daher nach nochmaliger Überprüfung der Frage zur Dossierpflicht von NovoEight® (Turoctocog alfa) die Auffassung, dass eine solche nicht besteht und bittet den G-BA vor diesem Hintergrund um Beendigung des Nutzenbewertungsverfahrens.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
Seite 3	<p>Anmerkung: a. <u>Wahl der zweckmässigen Vergleichstherapie (zVT)</u></p> <p>NovoNordisk erläutert im Folgenden, warum der Auffassung des IQWiG, dass gemäß Festlegung des G-BA alle Präparate mit dem Wirkstoff Ocotocog alfa als zVT hätten berücksichtigt werden müssen, nicht gefolgt werden kann.</p> <p>Der G-BA hat in den beiden relevanten Passagen des Beratungsprotokolls zur Festlegung der zVT nicht den Begriff „Wirkstoff“ verwendet, sondern die Bezeichnungen „Präparate“ bzw. „Arzneimittel“:</p> <p><i>„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate.“</i></p> <p><i>„Alle Faktor VIII Arzneimittel sind gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet, sodass unter diesen der pharmazeutische Unternehmer ein Arzneimittel</i></p>	<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>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 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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.

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma 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)
	<p><i>als zweckmäßige Vergleichstherapie auswählen kann.“</i></p> <p>Das IQWiG leitet daraus ab, dass <i>alle</i> Präparate mit dem Wirkstoff Octocog alfa bei der vergleichenden Bewertung zu berücksichtigen seien und wählt vor diesem Hintergrund aus humanem Plasma gewonnene Faktor VIII-Präparate als zVT aus. Diesem Vorgehen kann nicht gefolgt werden. In Übereinstimmung mit der Beratung durch den G-BA und unter anderem gestützt auf die kürzlich von Mondorf et al. (2014) vorgelegten Daten¹ hat Novo Nordisk das rekombinant hergestellte Präparat Advate® als zVT ausgewählt und in der Folge im Modul 4 den Nachweis für einen Zusatznutzen nicht auch zu anderen Faktor VIII-Präparaten geführt.</p> <p>Die Erkenntnisse von Mondorf et al. (2014) bestätigen nicht nur das Vorgehen von Novo Nordisk zur Auswahl der zVT, sie machen nach Meinung von Novo Nordisk auch zwingend eine Neubestimmung der zVT durch den G-BA erforderlich. Zwar sind im Sinne der Zweckmäßigkeit, so wie es in der G-BA Niederschrift formuliert ist, alle Faktor VIII-Arzneimittel</p>	<p>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</p> <p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Absatz 3 VerfO:</u></p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rekombinante Faktor VIII-Präparate beinhalten das gentechnisch hergestellte humane Faktor VIII-Glykoprotein. Die Faktor VIII-Glykoproteine unterscheiden sich durch die Länge ihrer Seitenket-

¹ Mondorf W, Kalnins W, Klamroth R. Recombinant or plasma derived factor concentrates – results of a self evaluation in patients with haemophilia in Germany. Abstract-CD 58th Annual Meeting of the Society of Thrombosis and Haemostasis Research 2014: P17-4. ISSN 2191-5024, Jahrgang 2014

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma 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)
	<p>gleichermaßen zur Therapie geeignet, dennoch widerspricht diese Ansicht der praktischen Vorgehensweise. Nach Mannucci² ist der Patient oder dessen Angehörige nach Aufklärung durch den Arzt entscheidend und maßgeblich an der Wahl zwischen plasmatisch oder rekombinant hergestelltem Faktor VIII-Präparat beteiligt, wobei grundlegende für den Patienten relevante Unterschiede bei den Produkteigenschaften zu bewerten sind. Der Arzt ist damit nicht mehr frei in der Auswahl des Arzneimittels und hat auch aus ethischen Gründen die Wahl des bzw. der Betroffenen zu respektieren, die in Anbetracht der Erhebung von Mondorf et al. (2014) bei einer deutlichen Mehrheit der Patienten eindeutig ausfällt. Somit muss sich unter Bedingungen des praktischen Alltags und in Anbetracht der allgemein anerkannten Behandlungspraxis nur ein plasmatischer Gerinnungsfaktor mit einem plasmatischen Gerinnungsfaktor und nur ein rekombinanter mit einem rekombinanten Gerinnungsfaktor bezüglich des patientenrelevanten Zusatznutzens vergleichen lassen.</p> <p>Dieses geübte praktische Vorgehen ist nach Auffassung von Novo Nordisk in die Bestimmung der zVT in der jetzt vorliegenden Form nicht eingegangen, weil die entsprechende</p>	<p>ten. – Octocog alfa beinhaltet das natürliche menschliche Faktor VIII-Glykoprotein mit der vollständigen Aminosäuresequenz (Präparate: Advate®, Kogenate®, Helixate®, Recombinate Antihämophilie Faktor®).</p> <p>– Moroctocog alfa besitzt gegenüber dem natürlichen Faktor VIII-Glykoprotein eine verkürzte Seitenkette (ohne die B-Domäne; Präparat: Refacto®).</p> <p>Alle Präparate sind zur Behandlung und zur Prophylaxe bei Hämophilie A zugelassen.</p> <p>- Humane Plasma-Faktor VIII-Präparate (Beriate®, Faktor VIII SDH Intersero®, Haemoctin®, Octanate®, Fanhdi®, Haemate®, Immunate®, Optivate®, Voncento®, Wilate®) enthalten das aus Kryopräzipitaten gewonnene humanidentische Faktor VIII-Glykoprotein: Sie werden aus großen menschlichen Plasmapools gewonnen und sind zur Behandlung und zur Prophylaxe bei Hämophilie A zugelassen.</p> <p>- 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 substituierungspflichtigen mittel-</p>

² Mannucci PM, Mancuso ME, Santagostino E. How we choose factor VIII to treat hemophilia. Blood 2012; 119: 18: 4108-14

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma 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)
	<p>Evidenz zum Zeitpunkt der Beratung noch nicht vorlag. Novo Nordisk sieht es daher im Sinne der Patienten und im Sinne der realen Versorgungspraxis beim Einsatz von Gerinnungsfaktoren als immanent wichtig an, diesen Aspekt bei der Bestimmung der zVT zu berücksichtigen. Novo Nordisk bittet daher den G-BA, die Bestimmung der zVT neu zu überdenken und im Sinne des § 6 Abs. 2 AM-NutzenV die Bewährung im praktischen Alltag zu berücksichtigen:</p> <p><i>§ 6 Zweckmäßige Vergleichstherapie</i></p> <p><i>(2) Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</i></p> <p>Diese Bitte materialisiert sich auch vor dem Hintergrund, dass</p>	<p>schweren bis schweren Hämophilie A ist es nicht zugelassen (Präparate Octostim®, Minirin®).</p> <p>- Tranexamsäure ist nicht zur dauerhaften Behandlung der substitutionspflichtigen mittelschweren bis schweren Hämophilie A zugelassen (Präparat Cyklokapron®).</p> <p>- 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®).</p> <p>zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.</p> <p>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.</p> <p>zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Über-</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma 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)
	<p>die Festlegung der zVT durch den G-BA vor der Neufassung des § 6 AMNutzenVO erfolgt ist, in der es ja seit August 2013 heißt:</p> <p><i>„(2a) Sind nach den Absätzen 1 und 2 mehrere Alternativen für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig, kann der Zusatznutzen gegenüber jeder dieser Therapien nachgewiesen werden. § 35a Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch bleibt unberührt.“</i></p> <p>Bei Berücksichtigung dieser neuen Gesetzeslage müsste die Festlegung der zVT vom GBA gegenüber der ursprünglichen Aussage des Beratungsprotokolls konkretisiert werden.</p> <p>Fazit:</p> <p>Im praktischen Alltag hat sich gezeigt, vom Patienten vor der Verschreibung des Arzneimittels durch den Arzt nach umfänglicher Aufklärung und Beratung durch diesen eine Auswahl zwischen „plasmatisch oder rekombinant“ vornehmen zu lassen. NovoNordisk schlägt daher vor, diesen Umstand bei der Bestimmung der zVT zu berücksichtigen und die Auswahl der zVT entsprechend dem Wortlaut in der vorgeschlagenen Änderung zu formulieren:</p>	<p>sichtsarbeiten 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.</p> <p>Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

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)
	<p>IQWIG:</p> <p><i>Der pU wählt den rekombinanten Blutgerinnungsfaktor Octocog alfa als eine der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Alternativen aus, beschränkt seine Wahl jedoch auf Octocog alfa der dritten Generation (Advate). Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Gemäß Festlegung des G-BA wären alle Präparate mit dem Wirkstoff Octocog alfa zu berücksichtigen. Für die Bewertung wird daher die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA herangezogen.</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A sind in Absprache mit dem behandelnden Arzt nach individueller vorheriger Bestimmung durch den Patienten oder dessen Angehöriger rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate; bei Bestimmung zu einem rekombinanten Gerinnungsfaktor ist die zVT ein rekombinantes Faktor VIII-Präparat, bei Bestimmung zu einem aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor ist diese ein aus humanem Plasma gewonnenes Faktor VIII-Präparat.“</p>	<p>den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma 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)
	<p>Anmerkung:</p> <p>b. <u>Zusatznutzen gegenüber plasmatischen Faktor VIII-Präparaten</u></p> <p>Im Folgenden unterstreicht Novo Nordisk seine Auffassung, warum in diesem Fall ein Zusatznutzen für das rekombinante NovoEight® gegenüber Octanate beansprucht werden kann.</p> <p>Die für den Vergleich zu plasmatisch hergestellten Faktor VIII-Präparaten relevante Erregersicherheit wurde im Nutzenbewertungsdossier bisher nur als Teil der Versorgungssicherheit mit Hinblick auf eine ausreichende Verfügbarkeit von rekombinanten Faktor VIII-Produkten herausgestellt. Damit ist die eigentliche Bedeutung der Erregersicherheit als morbiditätsbezogener und damit patientenrelevanter Endpunkt zumindest im Vergleich zu plasmatisch hergestellten Faktor VIII-Produkten nicht deutlich genug herausgestellt worden und soll deshalb an dieser Stelle als Fragestellung, auf deren Grundlage sich der Zusatznutzen von Turoctocog alfa im Vergleich zur vom IQWiG gewählten zVT im betrachteten Anwendungsgebiet herleiten lässt, konkretisiert werden, da Novo Nordisk diesen als Zusatznutzen gegenüber dieser Vergleichstherapie beansprucht. Außerdem soll zu den</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt hierzu keine vergleichenden, ausreichend interpretierbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma 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)
	<p>Anmerkungen des IQWiG hinsichtlich Versorgungssicherheit und Integration in ein normales soziales Leben als Zusatznutzenaspekte eingegangen werden.</p> <p>Faktor VIII wird im Rahmen von Blutspenden aus einem Plasmapool gewonnen oder mittels rekombinanter Technologie hergestellt. Um die Kontaminationsgefahr beim Herstellungsverfahren weitestgehend zu vermindern, war es seit jeher ein wichtiges Ziel, Präparate zu entwickeln, die während der Produktion wenig bis überhaupt nicht mehr mit menschlichen Blutkomponenten in Berührung kommen. Während die rekombinant hergestellten Faktor VIII-Präparate (rFVIII) der ersten Generation zur Stabilisierung noch an menschliches Albumin gebunden sind, welches auch aus Spenderplasma gewonnen wird, sind Präparate der dritten rFVIII-Generation wie NovoEight® mit Turoctocog alfa gänzlich frei von menschlichen Bestandteilen. Hier besteht somit kein Risiko einer Infektions- oder Prionenübertragung von Spendern auf Patienten.</p> <p>Rekombinant hergestellten Faktor VIII-Präparaten ist bei der Behandlung der angeborenen Hämophilie A aus zwei Gründen ein hoher Stellenwert einzuräumen:</p>	<p>Zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma 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)
	<ul style="list-style-type: none"> • (1) Möglichkeit zur vollständigen Elimination des Risikos der Übertragung von Krankheitserregern durch infizierte Spender³ • (2) Wichtiger Beitrag zur Deckung des weltweiten Faktor VIII-Bedarfs, da die Herstellung unabhängig von der hinreichenden Verfügbarkeit von Spendern erfolgt⁴ <p>Mit diesen Eigenschaften hätten rekombinant hergestellte Faktor VIII-Präparate in den 1980er Jahren bereits zum Zeitpunkt der ersten Anzeichen der HIV- und Hepatitis-Problematik kurzfristig die Risiken deutlich reduziert, wenn sie denn damals schon zur Verfügung gestanden hätten.</p> <p>Eine derartige Risikominimierung war zum Beispiel im Vereinigten Königreich notwendig und möglich, nachdem dort Anfang der neunziger Jahre die möglichen Folgen der BSE-Problematik offenkundig wurden. Rekombinant hergestellte Faktor VIII-Präparate gelten seitdem im Vereinigten Königreich</p>	<p>Allein aus der Zulassung und Markteinführung eines neuen Präparats und einer damit nach Aussage des pharmazeutischen Unternehmers verbundenen „Verbesserung der Versorgungssicherheit“ ist kein Zusatznutzen abzuleiten, da sich eine solche Verbesserung nicht aus einem Wirkstoff-spezifischen Vorteil des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber den bestehenden Therapiemöglichkeiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt.</p>

³ Di Minno G, Canaro M, Ironside JW, Navarro D, Perno CF, Tiede A, Gürtler L. Pathogen safety of long-term treatments for bleeding disorders: still relevant to current practice. *Haematologica* 2013; 98 (10): 1495-8

⁴ Hermans C, Brackmann HH, Schinco P, Auerswald G. The case for wider use of recombinant factor VIII concentrates. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012 Jul;83(1):11-20

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma 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)
	<p>als Mittel der Wahl. Diese Sachlage greift eindrucksvoll dem Einwand vor, dass die Erregersicherheitsvorteile bei rekombinanten Produkten nicht evidenzbasiert belegt seien. Erregersicherheitsvorteile von rekombinant hergestellten Faktor VIII-Präparaten sind eine allgemein in der Medizin bekannte und akzeptierte Tatsache, die keiner weiteren evidenzbasierten Begründung bedarf. Dies bedeutet nicht, dass plasmatische Produkte heutzutage keinen hohen Sicherheitsstandard erfüllen würden. Der hohe Verordnungsanteil der plasmatisch hergestellten Faktor VIII-Präparate in Deutschland verdeutlicht, dass diese durchaus nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse eine individuelle Auswahloption für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie A darstellen.</p> <p>Novo Nordisk führt an dieser Stelle jedoch noch einmal ausdrücklich an, dass bei der Wahl der Faktorprodukte auch Patientenpräferenzen eine Rolle spielen und zu berücksichtigen sind, die nicht unterschätzt werden dürfen. So hat die bereits unter Abschnitt a erwähnte und im Rahmen des GTH-Kongresses 2014 publizierte Erhebung von Mondorf et al. ergeben, dass von insgesamt 339 befragten Patienten mit Hämophilie A immerhin fast 10 % die Fortführung der Therapie mit plasmatisch hergestellten Faktor VIII-Präparat bevorzugten</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma 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)
	<p>(30% der 112 mit plasmatisch hergestelltem Faktor VIII Behandelten). Andererseits zeigt dieselbe Befragung auch, dass ca. 60% der Patienten mit einem rekombinant hergestellten Faktoren VIII-Präparat behandelt werden wollten (83% der 227 mit rekombinant hergestelltem Faktor VIII- sowie 13% der 112 mit plasmatisch hergestelltem Faktor VIII-Behandelten). Mit anderen Worten: 7 von 10 Patienten mit Hämophilie A äußern für die eigene Therapie einen eindeutigen Wunsch hinsichtlich rekombinant oder aus Plasma hergestellten Faktor VIII. Die Beachtung einer solchen Patientenpräferenz entspricht dem heutigen allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und dem typischen klinischen Behandlungspfad für die angeborene Hämophilie A, wie beispielsweise von der ebenfalls bereits unter Abschnitt a angeführten Publikation von Mannucci et al. dargestellt wurde. Demnach spielen die Meinung und die Präferenz des Patienten in der Therapie der Hämophilie A eine wichtige Rolle. Die Entscheidung zur Auswahl des Faktor VIII-Präparates erfolgt gemeinsam durch Behandler, Patient und dessen Familie.</p> <p>Die Ergebnisse der oben erwähnten Patientenbefragung deuten darauf hin, dass in der befragten Gruppe der Patienten mit Hämophilie A rekombinant hergestellte Faktor VIII-Präparate deutlich besser bewertet werden als die aus Plasma</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)											
	<p>hergestellten Präparate. Es wird hier insbesondere weniger häufig ein aktuelles Risiko für übertragbare Erkrankungen gesehen.</p> <p>Aktuelles Risiko für übertragbare Erkrankungen aus Patientensicht</p> <table border="1" data-bbox="349 735 1160 1331"> <thead> <tr> <th data-bbox="349 735 678 959" rowspan="2"></th> <th colspan="2" data-bbox="678 735 1160 791">Derzeitige Therapie des Patienten</th> </tr> <tr> <th data-bbox="678 791 920 959">Plasmatisch hergestellter Faktor VIII (n=112)</th> <th data-bbox="920 791 1160 959">Rekombinant hergestellter Faktor VIII (n=227)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="349 959 678 1145">Aktuelles Risiko für übertragbare Erkrankungen durch plasmatisch hergestellten Faktor VIII</td> <td data-bbox="678 959 920 1145">33 %</td> <td data-bbox="920 959 1160 1145">48 %</td> </tr> <tr> <td data-bbox="349 1145 678 1331">Aktuelles Risiko für übertragbare Erkrankungen durch rekombinant hergestellten Faktor VIII</td> <td data-bbox="678 1145 920 1331">14 %</td> <td data-bbox="920 1145 1160 1331">16 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Hierfür spricht auch, dass erst kürzlich im Jahr 2009 ein an</p>		Derzeitige Therapie des Patienten		Plasmatisch hergestellter Faktor VIII (n=112)	Rekombinant hergestellter Faktor VIII (n=227)	Aktuelles Risiko für übertragbare Erkrankungen durch plasmatisch hergestellten Faktor VIII	33 %	48 %	Aktuelles Risiko für übertragbare Erkrankungen durch rekombinant hergestellten Faktor VIII	14 %	16 %	
	Derzeitige Therapie des Patienten												
	Plasmatisch hergestellter Faktor VIII (n=112)	Rekombinant hergestellter Faktor VIII (n=227)											
Aktuelles Risiko für übertragbare Erkrankungen durch plasmatisch hergestellten Faktor VIII	33 %	48 %											
Aktuelles Risiko für übertragbare Erkrankungen durch rekombinant hergestellten Faktor VIII	14 %	16 %											

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma 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)
	<p>Hämophilie erkrankter Patient mit Creutzfeld Jacobs (CJD) diagnostiziert wurde⁵. Auch wenn der Nachweis einer Übertragung der CJD durch ein FVIII-Präparat nicht eindeutig gezeigt werden konnte, legt dieser Fall zumindestens nahe, das eine 100%ige Ausschlusssicherheit nicht besteht. Dass Produkte von plasmatischem Ursprung potentiell infektiöse Partikel enthalten können (z. B. unbehüllte Viren), ist auch dem aktuell auf der Homepage der EMA veröffentlichten Entwurf des „<i>Concept paper on viral safety of plasma-derived medicinal products with respect to hepatitis E virus</i>“ zu entnehmen. Das Konzeptpapier zeigt beispielhaft, dass man in so einer Situation dem Risiko einer Übertragung durch Plasmaprodukte „hinterher läuft“, ein HEV RNA Test soll erst in 2015 Pflicht werden. Bis dahin können Plasmapools mit dem Hepatitis E-Virus (HEV) kontaminiert sein. Die Wirksamkeit der Inaktivierungsverfahren, die bei der Herstellung von Produkten aus Plasma verwendet werden, ist gegenwärtig bezüglich HEV unklar. Dies bekommt auch vor dem Hintergrund der jüngst stattgehabten Diskussionen um weitere Erreger wieder mehr Gewicht, da niemand weiss, welche wie gearteten Erreger bzw. infektiösen Partikel sich zukünftig durchsetzen können. Beispielhaft sei die Diskussion um das</p>	

⁵ Peden A, et al., Variant CJD infection in the spleen of a neurologically asymptomatic UK adult patient with haemophilia. Haemophilia 2010; 16: 296-304

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma 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)
	<p>Coronavirus MERS erwähnt, das aktuell wieder Schlagzeilen macht.⁶ Genau solch ein unverhofftes Auftreten neuartiger oder mutierter infektiöser Partikel bzw. Erreger kann zukünftig niemand mit 100-prozentiger Sicherheit ausschließen.</p> <p>Da plasmatische Produkte arzneimittelrechtlich zugelassen sind und daher kraft Gesetzes als sicher zu gelten haben, muss jedoch nicht jeder Sicherheitsnachteil zugleich eine Bedenklichkeit i.S.d. § 5 AMG bedeuten. Vor diesem Hintergrund kann ein Zusatznutzen für NovoEight® auch beansprucht werden, ohne dass dadurch die plasmatischen Produkte im Hinblick auf ihre Verkehrs- und Verodnungsfähigkeit in Zweifel zu ziehen sind.</p> <p>Die Verneinung der Erregersicherheit als morbiditätsbezogener Endpunkte unter Hinweis auf eine fehlende Evidenz würde zudem das Risikovorsorgeprinzip missachten, das auch im Arztrecht große Bedeutung hat. Der BGH hat daher in der Vergangenheit gefordert, dass der Arzt im Großen und Ganzen den risikoärmeren Behandlungsweg wählen soll⁷. Aus dem Grundrecht auf körperliche Unversehrtheit folgt eine</p>	<p>Zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>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-</p>

⁶ <http://www.faz.net/aktuell/wissen/medizin/infektionen-mit-mers-cov-die-angst-vor-dem-neuen-coronavirus-steigt-12916049.html>

⁷ BGHU. v. 07.07.1987, VI ZR 146/86

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma 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)
	<p>Schutzpflicht des Staates und damit die Pflicht zur Risikoversorge^{8,9}.</p> <p>Vor dem Hintergrund des verfassungsrechtlichen Ziels der Gewährleistung des Patientenschutzes sind daher auch die Vorschriften des SGB V risikoorientiert auszulegen und damit für den hier reklamierten Zusatznutzen gegenüber plasmatischen Faktor VIII-Präparaten relevant. Dies wird auch durch die Veröffentlichungen von Pitschas, MedR 2008, 34, 36 f¹⁰ und Francke/Hart, MedR 2008, 2, 8, 11,18¹¹ unterstrichen. Auch das BMG betont den Vorrang der Patientensicherheit vor den Kosten¹².</p> <p>Desweiteren klingt die Notwendigkeit zur Risikoorientierung in der GKV in der Clopidogrel-Entscheidung des BSG an¹³ und auch in der Off-Label-Rechtsprechung des BSG wird eindrücklich auf den Patientenschutz abgestellt^{14,15}. Und nicht</p>	<p>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.</p> <p>Allein aus der Zulassung und Markteinführung eines neuen Präparats und einer damit nach Aussage des pharmazeutischen Unternehmers verbundenen „Verbesserung der Versorgungssicherheit“ ist kein Zusatznutzen abzuleiten, da sich eine solche Verbesserung nicht aus einem Wirkstoff-spezifischen Vorteil des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber den bestehenden Therapiemöglichkeiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt.</p>

⁸ Thüringer Verfassungsgerichtshof, B. v. 05.12.2008, 26/08 - juris, Rd-Nr. 58

⁹ BVerfG, U. v. 30.07.2008, 1 BvR 3262/07 - juris, Rd-Nr. 119

¹⁰ Pitschas, MedR 2008, 34, 36 f

¹¹ Francke/Hart, MedR 2008, 2, 8, 11,18

¹² BT-Drs.16/12508, S. 26

¹³ BSG, U. v. 31.05.2006, B 6 KA 13/05 R - juris, Rd-Nr. 74

¹⁴ BSG, U. v. 04.04.2006, B 1 KR 7/05 R - juris, Rd-Nr. 25, 35

¹⁵ BSG, U. v.07.11.2006, B 1 KR 24/06 - juris, Rd-Nr. 22

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma 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)
	<p>zuletzt der G-BA selber hat in seiner Impfschutzrichtlinie festgelegt, dass die Übertragung von Blutbestandteilen bei Krankheiten wie Hämophilie die Kostenübernahme für die Hepatitis A Impfung rechtfertigt (Anlage 2 der Impfschutzrichtlinie) und damit das Risikovorsorgeprinzip bestätigt.</p> <p>Vor diesem skizzierten Hintergrund ist nach Auffassung von Novo Nordisk daher hinreichend belegt, dass es keines zusätzlichen evidenzbasierten Nachweises für den von Novo Nordisk in Anspruch genommenen morbiditäts- und damit patientenrelevanten Endpunkt der Erregersicherheit für NovoEight® gegenüber den plasmatisch hergestellten Faktor VIII-Produkten bedarf. Dabei ist von Bedeutung, dass dies durch Angaben in den Fachinformationen für aus Plasma hergestellte Faktor VIII-Präparate gestützt wird, wonach trotz der getroffenen Maßnahmen die Möglichkeit der Übertragung von Erregern nicht vollständig ausgeschlossen werden kann¹⁶⁻¹⁷.</p> <p>Fazit:</p>	

¹⁶Octapharma GmbH. Fachinformation. OCTANATE 250/500/1000. Langenfeld: Octapharma GmbH; Stand: Januar 2013

¹⁷CSL Behring GmbH. Fachinformation. Beriate® 250/500/1000. Marburg: CSL Behring GmbH; Stand: November 2012

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma 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)
	<p>Novo Nordisk vertritt daher die Auffassung, dass NovoEight® gegenüber der vom IQWiG gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie in Gestalt von Octanate, einem aus Humanplasma hergestellten Faktor VIII, einen Zusatznutzen hinsichtlich der Erregersicherheit hat, der aufgrund der in dieser Stellungnahme aufgeführten Gründe keines zusätzlich evidenzbasierten Nachweises mehr bedarf.</p> <p>Vorgeschlag:</p> <p>Plasmatische Faktor VIII-Präparate unterliegen rekombinanten Faktor VIII-Präparaten hinsichtlich ihrer Erregersicherheit, was als allgemein anerkanntes Wissen in der Fachwelt gilt und damit keines weiteren Evidenznachweises bedarf. NovoEight® als Vertreter der rekombinanten Faktoren hat somit einen Zusatznutzen gegenüber plasmatischen Produkten.</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

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)
Seite 12	<p>Anmerkung:</p> <p>c. <u>Evidenzstufe V als Nachweis für den Zusatznutzen in den Bereichen „Versorgungssicherheit“ und „Integration in ein normales soziales Leben“</u></p> <p>Das IQWiG stellt folgendes fest: <i>„Allein aus der Zulassung und Markteinführung eines neuen Präparats und der aus Sicht des pU damit verbundenen „Verbesserung der Versorgungssicherheit“ ist kein Zusatznutzen abzuleiten.“</i></p> <p>Obwohl die Versorgung von Patienten mit Hämophilie A mit den jetzt verfügbaren Präparaten zweifelsohne bereits ein hohes Niveau erreicht hat, kann von einer 100%ig sicher gestellten Versorgung nicht die Rede sein (s. Nutzendossier Turoctocog alfa, Modul 4, Seiten 64-67). Beispielsweise kann es zu Rückrufen von plasmatisch gewonnenen Faktor VIII-Präparaten kommen, die zu Lieferengpässen führen und mit der Notwendigkeit einhergehen, auf rekombinante Faktoren wechseln zu müssen¹⁸. Wie bereits im Abschnitt 2b angesprochen, kann nicht 100%ig ausgeschlossen werden, dass ein zukünftiger, für die Sicherheit</p>	<p>Allein aus der Zulassung und Markteinführung eines neuen Präparats und einer damit nach Aussage des pharmazeutischen Unternehmers verbundenen „Verbesserung der Versorgungssicherheit“ ist kein Zusatznutzen abzuleiten, da sich eine solche Verbesserung nicht aus einem Wirkstoff-spezifischen Vorteil des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber den bestehenden Therapiemöglichkeiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt.</p>

¹⁸ Di Minno G, Canaro M, Ironside JW, Navarro D, Perno CF, Tiede A, Gürtler L. Pathogen safety of long-term treatments for bleeding disorders: still relevant to current practice. Haematologica 2013; 98 (10): 1495-8

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma 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)
	<p>der Faktorenkonzentrate relevanter Erreger einen solchen Ausbreitungsgrad erreichen kann, dass in solch einem Fall die Kapazitäten für die Versorgung mit Faktor VIII-Präparaten an ihre Grenzen stoßen.</p> <p>Bei der Beurteilung der Versorgungssicherheit ist zu bedenken, dass einerseits die Versorgung mit den derzeit verfügbaren rekombinanten Faktor VIII-Präparaten allein nicht gedeckt werden kann¹⁹ und andererseits die Herkunft des Blutplasmas für die in Deutschland verfügbaren Faktor VIII-Präparate mit dem ATC-Code B02BD02 auf 16 europäische Länder und die USA begrenzt ist (Tabelle). Die Versorgung mit den aus Plasma hergestellten Faktor VIII-Präparaten unterliegt somit einem „Klumpenrisiko“ USA/Deutschland, welches durch die von Spendern unabhängigen rekombinanten Faktor VIII-Präparate deutlich reduziert werden kann. Ein Ausweichen auf Faktor VIII-Präparate mit dem ATC-Code B02BD06 wäre keine Option, da hierdurch lediglich Norwegen als achtzehntes Herkunftsland hinzukäme²⁰.</p>	

¹⁹ Paul-Ehrlich-Institut. Bericht der Arbeitsgruppe "Gesamtstrategie Blutversorgung angesichts vCJK" 2001. Available from: http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/gesamtstrategie/gesamtstrategie-bericht-2001.pdf?__blob=publicationFile&v=1

²⁰ Baxter Deutschland GmbH. Fachinformation. IMMUNATE STIM plus 250 I.E./500 I.E./1000 I.E. Immuno. Unterschleißheim: Baxter Deutschland GmbH; Stand: Juli 2012

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																													
<p>Herkunftsländer des Blutplasmas für die Herstellung von Faktor VIII-Präparaten mit dem ATC-Code B02BD02</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Haemoctin²¹</th> <th>Beriate</th> <th>Fanhdi²²</th> <th>Faktor VIII SDH Intersero²³</th> <th>Optivate²⁴</th> <th>Octanate</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Deutschland</td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Dänemark</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Belgien</td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Estland</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Finnland</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Lettland</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Luxemburg</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Niederlande</td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Österreich</td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Polen</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Haemoctin ²¹	Beriate	Fanhdi ²²	Faktor VIII SDH Intersero ²³	Optivate ²⁴	Octanate	Deutschland	X	X		X		X	Dänemark		X					Belgien	X			X			Estland						X	Finnland						X	Lettland						X	Luxemburg						X	Niederlande	X			X			Österreich	X	X		X		X	Polen		X					
	Haemoctin ²¹	Beriate	Fanhdi ²²	Faktor VIII SDH Intersero ²³	Optivate ²⁴	Octanate																																																																									
Deutschland	X	X		X		X																																																																									
Dänemark		X																																																																													
Belgien	X			X																																																																											
Estland						X																																																																									
Finnland						X																																																																									
Lettland						X																																																																									
Luxemburg						X																																																																									
Niederlande	X			X																																																																											
Österreich	X	X		X		X																																																																									
Polen		X																																																																													

²¹ Biotest Pharma GmbH. Fachinformation. Haemoctin® SDH 250/500/1000. Dreieich: Biotest Pharma GmbH; Stand: April 2013

²² Grifols Deutschland GmbH. Fachinformation. Fanhdi® 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./1500 I.E. Frankfurt: Grifols Deutschland GmbH; Stand: November 2011

²³ Intersero GmbH. Fachinformation. Faktor VIII SDH Intersero. Walluf: Intersero GmbH; Stand: Juni 2013

²⁴ Nordic Pharma GmbH. Fachinformation. Optivate® 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Humaner Blutgerinnungsfaktor VIII. Ismaning: Nordic Pharma GmbH. Stand: Juni 2012

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma 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)
	Schweden						X
	Schweiz	X			X		X
	Slowakei			X			
	Slowenien						X
	Tschechische Republik	X		X	X		X
	Ungarn	X			X		
	USA	X	X	X	X	X	X
	<p>Novo Nordisk sieht sich durch das IQWiG in seiner Auffassung bestätigt, dass Produktverbesserungen, die zu einer verbesserten Integration von Hämophilie-Patienten in ein normales soziales Leben führen, mit einem Zusatznutzen für dessen Lebensqualität einhergehen. Novo Nordisk stimmt mit dem IQWiG überein, dass keine randomisierten kontrollierten Studien zum Beleg des Zusatznutzens vorliegen.</p> <p>Es ist jedoch unangemessen und auch sogar unmöglich, für den Nachweis eines entsprechenden Zusatznutzens Studien höchster Evidenzstufe zu fordern oder durchzuführen. Daher wurden in Übereinstimmung mit § 5 der AM-NutzenV Nachweise der besten verfügbaren Evidenzstufe V zu diesem Punkt eingereicht, (S. 67-73, Modul 4). Eine von Novo Nordisk durchgeführte Befra-</p>						

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma 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)
	<p>gung von Hämophilie A-Behandlern ergab, dass ein Zusatznutzen aufgrund der von 25 °C auf 30 °C gesteigerten maximalen Aufbewahrungstemperatur von diesen für die Lebensqualität ihrer Patienten anerkannt wurde. Des Weiteren stellt die ordnungsgemäße Aufbewahrung z.Bsp. von Octanate in vielen Fällen eine Herausforderung für den Patienten oder dessen Eltern dar, da das Produkt nicht über 25 °C gelagert werden darf und zudem nach Rekonstitution sofort zu verwenden ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Beispiel 1 (Bezug zur Lebensqualität):</u> Ein 13-jähriger Junge mit Hämophilie A nimmt im August an einer 2-wöchigen Gruppenreise teil. Er führt 10 Flaschen Advate® 1.000 I.E. als Prophylaxe- und Bedarfsmedikation mit. Die maximale Außentemperatur liegt bei 33° C im Schatten. Bei den Tagesausflügen führt er zwei Flaschen Advate® 1.000 I.E. mit sich, schafft es jedoch nicht, die Temperatur im Rucksack mit Hilfe von Kühllakkus über den ganzen Tag bei ≤ 25° C zu halten. Er kehrt daher vorzeitig zur Jugendherberge zurück. Bei einem Präparat mit einer maximalen Aufbewahrungstemperatur von 30° C hätte die Temperatur im Rucksack nur noch um maximal 3° C abgesenkt werden müssen im Vergleich zu maximal 8° C bei maximal 25° C. - <u>Beispiel 2 (Bezug zur Morbidität und Lebensqualität):</u> Ein 30-jähriger Mann mit Hämophilie A wohnt zu Hause. Es ist ein heißer Sommer, so dass die Temperatur in seiner Woh- 	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

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)
	<p><i>nung am Tage ständig bei 27° C liegt. Daher bewahrt er alle Advate®-Flaschen im Kühlschrank auf. Es kommt zur Blutung. Der Mann nimmt die Advate®-Flasche aus dem Kühlschrank, muss jedoch mit der Injektion warten, bis diese Raumtemperatur erreicht hat. Während dieser Zeitverzögerung kann sich die Blutung weiter ausbreiten. Ein Präparat mit maximaler Aufbewahrungstemperatur von 30° C hätte in der Wohnung außerhalb des Kühlschranks gelagert werden können und damit eine schnellere Injektion ohne Aufwärmprozess ermöglicht. Die kürzere Zeit für die Injektion kann zudem einen Lebensqualitätsgewinn darstellen.</i></p> <p>Turoctocog alfa dagegen kann auf Grund seiner chemische und physikalische Stabilität nach Rekonstitution bei Temperaturen bis maximal 30° C für vier Stunden, bei Aufbewahrung zwischen 2° C – 8° C bis zu 24 Stunden verwendet werden. Diese Ergebnisse fallen für Advate® ungünstiger aus, da die chemische und physikalische Stabilität gemäß Angaben in der Fachinformation nur für drei Stunden bei 25° C garantiert wird. Wenngleich beide Arzneimittel aus mikrobiologischer Sicht sofort nach Rekonstitution verwendet werden sollten, besteht für Turoctocog alfa in bestimmten Situationen ein Vorteil für den Anwender, sofern dieser die Verantwortung für die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen übernehmen kann und möchte:</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma 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)
	<p>- <u>Beispiel 3 (Bezug zur Lebensqualität):</u> Eltern haben bei ihrem dreijährigen Sohn wiederholt Probleme mit der intravenösen Injektion des Faktor VIII-Präparates. Es gelingt ihnen bisweilen nicht, das Faktor VIII-Präparat sofort nach der Rekonstitution zu verabreichen. Bis zur Beruhigung des Sohnes für einen zweiten Versuch vergeht eine Stunde. Als dieser Versuch ebenfalls misslingt, bleibt den Eltern nur die Fahrt in das 80 km entfernte Hämophiliezentrum, das jedoch aufgrund von Staus häufig nur nach 2 Stunden Fahrtzeit erreicht wird. Durch die bessere chemische und physikalische Stabilität bleibt mit Turoctocog alfa insgesamt 4 Stunden Zeit, wodurch der Druck auf die Eltern und in der Folge auch auf das Kind deutlich reduziert wird.</p> <p>Fazit: Die im Modul 4 des Dossiers dargestellten Nachweise der Evidenzstufe V sind zu würdigen und als Nachweis für den Zusatznutzen in den Bereichen „Versorgungssicherheit“ und „Integration in ein normales soziales Leben“ anzuerkennen. Bewertungen von Behandlern bestätigen die Relevanz der Temperaturstabilität bis 30 °C. Außerdem lassen sich praxisnahe Konstellationen darstellen, bei denen die</p>	<p>Die Aussagen und Darstellungen des pharmazeutischen Unternehmers zum Zusatznutzen beziehen sich auf eine durch die Markteinführung von Turoctocog alfa erreichte „Verbesserung der Versorgungssicherheit“ sowie eine „verbesserte Integration von Hämophilie-Patienten in ein normales soziales Leben (durch eine verbesserte Thermostabilität des Wirkstoffs)“. Die hierfür herangezogenen Überlegungen basieren auf verschiedene Publikationen und Statistiken der Evidenzstufe V <u>ohne systematische beschriebene Recherche.</u></p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma 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)
	<p>von 25 °C auf 30 °C gesteigerte maximale Aufbewahrungstemperatur mit patientenrelevanten Effekten in den Bereichen Lebensqualität (weniger Kühlungsmaßnahmen und dadurch bedingte Einschränkungen) und Morbidität (ggf. kein Aufwärmprozess und dadurch schnellere Injektion bei einer Blutung) einhergeht. Der dargelegte Zusatznutzen nachweis trifft auch bei einem Vergleich mit dem Plasma-Produkt Octanate zu.</p> <p>IQWIG:</p> <p>Der pU gibt an, dass aufgrund der geringen Patientenzahl bei Hämophilie A prospektive randomisierte klinische Studien nicht möglich seien und zudem von der Zulassungsbehörde auch nicht gefordert würden. Für diese Fälle sähe die AM-NutzenV Nachweise der best verfügbaren Evidenz vor. Der Begründung wird nicht gefolgt. Grundsätzlich ist auch bei kleinen Patientenzahlen die Durchführung randomisierter klinischer Studien möglich [19]. Darüber hinaus legt der pU gar keine vergleichenden Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, auch keine Daten niedriger Evidenzstufe. Auf eine weitere Kommentierung der Begründung des pU, warum es aus seiner Sicht unmöglich oder unangemessen ist, randomisierte klinische Studien</p>	<p>Allein aus der Zulassung und Markteinführung eines neuen Präparats und einer damit nach Aussage des pharmazeutischen Unternehmers verbundenen „Verbesserung der Versorgungssicherheit“ ist kein Zusatznutzen abzuleiten, da sich eine solche Verbesserung nicht aus einem Wirkstoff-spezifischen Vorteil des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber den bestehenden Therapiemöglichkeiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt.</p> <p>Des Weiteren sieht der pharmazeutische Unternehmer einen Vorteil von Turoctocog alfa gegenüber Octocog alfa der dritten Generation in dem Sachverhalt, dass Turoctocog alfa vorübergehend bei Temperaturen von bis zu 30 °C gelagert werden könne, gegenüber einer Lagerungstemperatur von nur 25 °C bei Octocog alfa. Aus dieser um 5 °C unterschiedlichen Lagerungsfähigkeit ergäbe sich während der Sommermonate sowie bei Reisen in wärmere Länder eine verbesserte Teilnahme am sozialen Leben. Der pharmazeutische Unternehmer legt hierzu jedoch keine vergleichenden, ausreichend interpretierbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma 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)
	<p>zu fordern, wird daher verzichtet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es werden insofern patientenrelevante Endpunkte, wenn auch der Evidenzstufe V, vom pU aufgeführt, als dass 1) eine Relevanz für die Lebensqualität auf Grund der Mitführmöglichkeit von NovoEight® im Patientenalltag auch an Tagen bzw. in klimatischen Zonen mit höheren Temperaturen angenommen und 2) durch sofortige Applikationsmöglichkeit bei Auftreten einer Blutung der patientenrelevante Endpunkt Morbidität (eingeschränktes Risiko eines hohen Blutverlustes durch Zeitverlust) beschrieben werden kann.</p>	
Seite 15	<p>Anmerkung:</p> <p>d. <u>Stellungnahme zu den vom IQWiG festgestellten Verbräuchen und der in diesem Zusammenhang angewendeten Berechnungsgrundlage</u></p> <p>Das IQWiG weicht in seiner Bewertung von der von Novo Nordisk im Dossier aufgestellten Überlegung zur Ermittlung der Verbräuche für Patienten mit schwerer Hämophilie A ab und errechnet diese unter Zugrundelegung der Angaben der Fachinformationen von NovoEight® und Advate®.</p> <p><i>„Die Verbrauchsbestimmung bei Patienten mit schwerer</i></p>	<p>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.</p> <p>Es wird der theoretische Jahresverbrauch an Turoctocog alfa sowie der Wirkstoffe (Faktor-VIII-Präparate) der zweckmäßigen Vergleichstherapie der zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit</p>

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)															
	<p><i>Hämophilie richtet sich in der Bewertung des Instituts aber nicht nach empirischen Werten, sondern nach den Angaben in den Fachinformationen. Bei Patienten mit schwerer Hämophilie A und Prophylaxe hat das Institut deshalb als Basis für die Kostenbestimmung den Verbrauch an Turoctocog alfa und Octocog alfa (Advate®) gemäß der jeweiligen Fachinformation [4, 10] ... neu berechnet.</i></p> <p>Tabelle 6: Jahresverbrauch pro Patient mit schwerer Hämophilie A (Prophylaxe)</p> <table border="1" data-bbox="342 858 1137 1136"> <thead> <tr> <th></th> <th>Turoctocog alfa</th> <th>Octocog alfa (Advate)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Erwachsene</td> <td>312 000–702 000 I.E.</td> <td>243 333–638 750 I.E.</td> </tr> <tr> <td>12 bis unter 18 Jahre</td> <td>234 000–507 000 I.E.</td> <td>182 500–456 250 I.E.</td> </tr> <tr> <td>6 bis unter 12 Jahre</td> <td>156 000–312 000 I.E.</td> <td>121 667–273 750 I.E.</td> </tr> <tr> <td>< 6 Jahre</td> <td>78 000–156 000 I.E.</td> <td>60 833–182 500 I.E.</td> </tr> </tbody> </table> <p>I.E.: Internationale Einheit. Die Berechnung basiert auf dem Verbrauch pro Injektion pro Patient laut der jeweiligen Fachinformation unter Berücksichtigung von Verwurf.</p> <p>“</p> <p>Hierzu stellt Novo Nordisk zunächst fest, dass die Angaben zur Berechnung der benötigten Dosis im Abschnitt „4.2 Dosierung und Art der Anwendung“ in den Fachinformationen beider Präparate ebenfalls auf empirischen Werten beruht (s. Unterabschnitt Bedarfsbehandlung), und dass die Dosis</p>		Turoctocog alfa	Octocog alfa (Advate)	Erwachsene	312 000–702 000 I.E.	243 333–638 750 I.E.	12 bis unter 18 Jahre	234 000–507 000 I.E.	182 500–456 250 I.E.	6 bis unter 12 Jahre	156 000–312 000 I.E.	121 667–273 750 I.E.	< 6 Jahre	78 000–156 000 I.E.	60 833–182 500 I.E.	<p>schwerer Hämophilie A benötigt wird, dargestellt.</p> <p>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 83,4 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2009“¹⁰ 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: 61,6 kg; 6 bis unter 12 Jahre: 32,6 kg; unter 6 Jahre: 15,1 kg.</p> <p>Bei Turoctocog alfa sieht die Fachinformation 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</p>
	Turoctocog alfa	Octocog alfa (Advate)															
Erwachsene	312 000–702 000 I.E.	243 333–638 750 I.E.															
12 bis unter 18 Jahre	234 000–507 000 I.E.	182 500–456 250 I.E.															
6 bis unter 12 Jahre	156 000–312 000 I.E.	121 667–273 750 I.E.															
< 6 Jahre	78 000–156 000 I.E.	60 833–182 500 I.E.															

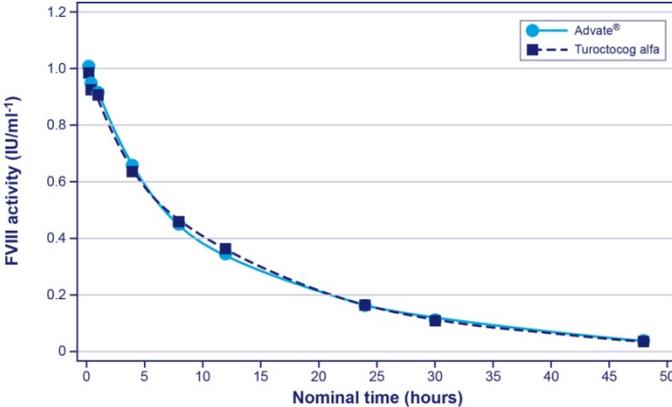
Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

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)
	<p>grundsätzlich abhängig ist vom Schweregrad der Hämophilie A, dem Ort und Ausmaß der Blutung und dem klinischen Zustand des Patienten (s. entsprechenden Hinweis direkt unter der Überschrift „Dosierung“ beider Fachinformationen). Diese Angaben beziehen sich sowohl auf die Bedarfstherapie als auch auf die Langzeitprophylaxe, da der Unterabschnitt „Dosierung“ vor den entsprechenden Unterabschnitten „Bedarfsbehandlung“ und „Prophylaxe“ aufgeführt wird und damit für beide gleichermaßen gilt. Die Fachinformation NovoEight® verdeutlicht darüber hinaus die Notwendigkeit zur individuellen Steuerung der Dosis:</p> <p><i>„Während des Behandlungsverlaufs wird, zur Steuerung der zu verabreichenden Dosis und der Häufigkeit der Injektionen, eine angemessene Kontrolle der Faktor-VIII-Spiegel empfohlen. [...] Einzelne Patienten können unterschiedlich auf Faktor VIII ansprechen, wodurch es zu unterschiedlichen in vivo Wiederfindungsraten (Recovery) und Halbwertszeiten kommen kann.“</i></p> <p>Werden nun zur Verbrauchsberechnung bei der Prophylaxe von Patienten mit schwerer Hämophilie A lediglich die in den Fachinformationen als Empfehlung angegebenen Zahlenwerte</p>	<p>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.</p> <p>Für die Präparate der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist gemäß der jeweiligen Fachinformation das Therapieschema 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) sowie für Optivate® (17 bis 30 I.E. pro kg Körpergewicht bis 3-mal in der Woche).</p> <p>Da Faktor VIII-Präparate nach Rekonstitution nur maximal 24 Stunden aufbewahrt werden können, muss Verwurf berücksichtigt werden; folglich wird der Verbrauch pro Injektion abgebildet.</p> <p>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 1 668 I.E./Injektion diese zusammengesetzt aus drei Durchstechflaschen mit jeweils 1 000 I.E., 500 I.E. und 250 I.E. Faktor VIII.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma 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)
	<p>wie z. B. 20 – 40 I.E./kg Körpergewicht alle 2 bis 3 Tage zugrunde gelegt - wie vom IQWiG gefordert - wird dadurch dem laut den Fachinformationen zu befolgenden Individualitätsaspekt nicht ausreichend Rechnung getragen. Wenn die Dosis, wie in der Fachinformation zu NovoEight® angegeben, unter Einbeziehung der Faktor VIII-Spiegel ermittelt wird, resultieren identische Dosierungen wie bei Advate®, da der Verlauf der Faktor VIII-Aktivität z. B. nach Injektion von jeweils 50 I.E./kg KG Faktor VIII identisch ist (s. Abb.). Auch die Halbwertszeiten und der Talspiegel sind nach identischen Dosierungen von NovoEight® und Advate® identisch. Konsequenterweise ist dann auch die darauf basierende Menge zu injizierender Faktor VIII-Einheiten gleich.</p> <p>Abb.: Mittlere Faktor VIII Aktivitäten (FVIII:C) im zeitlichen Verlauf im Einstufentest nach intravenöser Injektion von jeweils 50 I.E. / kg Turoctocog alfa (NovoEight®) oder Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®) – nach Adjustierung hinsichtlich der effektiv injizierten Dosis (modifiziert nach Martinowitz 2011)</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma 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)
	 <p>Die Tatsache des identischen Dosisbedarfs der beiden Präparate ist weiterhin in dem bereits erwähnten Unterabschnitt „Bedarfsbehandlung“ und dem hier aufgeführten Erfahrungswert, dass nämlich 1 internationale Einheit (I.E.) von Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor VIII-Aktivität im Plasma um 2 I.E./dl erhöht, beschrieben.</p> <p>Die irrtümliche Annahme, dass durch Streckung des</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma 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)
	<p>Injektionsintervalls auf 3 Tage Einspareffekte erzielt werden, widerlegen Ergebnisse von Collins et al²⁵. Zur Gewährleistung eines Faktor VIII-Spiegels oberhalb von 1% bis zur nächsten Faktor VIII-Gabe wurde bei einem 3-Tages-Abstand im Vergleich zu einem 2-Tages-Abstand eine überproportional höhere Ausgangsdosis benötigt.</p> <p>Außerdem berücksichtigt die vom IQWiG angewandte vereinfachenden Berechnungsbasis nicht die in den Fachinformationen aufgeführten Unterschieden in der Wortwahl zur Prophylaxe-Dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NovoEight®: <i>„Die üblichen empfohlenen Dosen betragen [...] Faktor VIII [...]“</i> • Advate®: <i>„[...] sollen Dosen zwischen [...] Faktor VIII gegeben werden.“</i> <p>Zu guter Letzt sei an dieser Stelle noch auf die Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer (BÄK) verwiesen, nach der zwischen Initialdosis und der nachfolgenden Dosisanpassung zu</p>	

²⁵ Collins PW, Bjorkman S, Fischer K, Blanchette V, Oh M, Schroth P, et al. Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens. J Thromb Haemost 2010; 8: 269-75

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma 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)
	<p>unterscheiden ist. Für Erwachsene mit Hämophilie A, die eine Dauerbehandlung (d. h. Langzeitprophylaxe) erhalten, ist die folgende Dosisempfehlung relevant: <i>"Mittlere Dosis: 20–30 E/kg KG mindestens dreimal/Woche [...] Individuelle Anpassung und Erhaltungstherapie je nach klinischer Situation erforderlich."</i>²⁶</p> <p>Sowohl hinsichtlich Individualität als auch in Bezug auf die Untergrenzen zu Advate®, welche auf durchgängig 3-tägigen Dosisintervallen beruhen, stimmen die nur auf Zahlenangaben in den Fachinformationen beruhenden Verbrauchsberechnungen des IQWiG nicht mit den deutschen Querschnitts-Leitlinien überein.</p> <p>Fazit:</p> <p>Die Tabellen 5 und 6 auf den Seiten 16 bzw. 17 der IQWiG Bewertung suggerieren eine Vergleichbarkeit von Fachinformationsangaben durch eine isolierte Betrachtung auf Zahlenebene. Die unterschiedliche Wortwahl und die gemäß o. g. Fachinformationsangaben grundsätzlich große patientenindividuelle Variabilität in den benötigten Dosierungen werden hierdurch nicht gewürdigt. Der hieraus</p>	

²⁶ Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. Auflage. 2008 [2013-06-21]; Available from: http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Querschnittsleitlinie_4._Auflage_05.01.2011.pdf

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma 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)
	<p>resultierenden Schlussfolgerung, wonach der I.E. Verbrauch von NovoEight® deutlich höher liegt als der von Advate®, kann aus o.g. Gründen daher nicht gefolgt werden. Die Berechnungsgrundlage des IQWiG ist folglich ungeeignet, die tatsächlichen Kosten für die GKV zu ermitteln.</p> <p>IQWiG:</p> <p><i>Bei Turoctocog alfa sieht die Fachinformation 2 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.</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Verbrauch von NovoEight® ist in gleicher Höhe anzusetzen wie der von Advate®.</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma 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 16, 17	<p>Anmerkung: e. <u>Stellungnahme zur Ermittlung der tatsächlichen durchschnittlichen Jahrestherapiekosten pro Patient</u></p> <p>Die Annahme des IQWiG, zur Darstellung der Jahresdurchschnittsverbräuche eine Einschränkung auf Patienten mit schwerer Hämophilie A machen zu müssen, ist hierbei zu kurz gegriffen. Die ausschließliche Betrachtung von Patienten mit schwerer Hämophilie A zur Berechnung der durchschnittlichen Jahresverbräuche schließt einen Großteil der Zielpopulation aus und lässt ebenfalls die gelebte Therapierealität außer Acht.</p> <p>Dass die tatsächliche Verordnungspraxis der Ärzte für die Arzneimittelbewertung von Bedeutung ist, zeigt beispielsweise die Verfahrensweise des G-BA im Festbetragsbereich. Hier wird zur Herstellung der Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen in den Festbetrag einbezogenen Wirkstoffen eine Vergleichsgröße festgesetzt, die nach § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V für den Vergleich der Wirkstoffe „geeignet“ sein muss. Hierzu wendet der G-BA ausweislich der Anlage I zum 4. Kapitel seiner Verfahrensordnung das Verfahren der durchschnittlichen verordnungsgewichteten Einzelwirkstärke (bzw.</p>	<p>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.</p> <p>Es wird der theoretische Jahresverbrauch an Turoctocog alfa sowie der Wirkstoffe (Faktor-VIII-Präparate) der zweckmäßigen Vergleichstherapie der zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A benötigt wird, dargestellt.</p> <p>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 83,4 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2009“¹⁰ 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: 61,6 kg; 6 bis unter 12 Jahre: 32,6 kg; unter 6 Jahre: 15,1 kg.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma 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)
	<p>Gesamtwirkstärke) an, wobei die therapeutische Relevanz der Wirkstärken der Wirkstoffe durch ihre jeweilige Verordnungshäufigkeit ausgedrückt wird (vgl. § 1 Nr. 1 Abs. 1 Satz 2 der Anlage 1 zum 4. Kapitel VerfO). Das BSG hat hierzu ausgeführt, dass die durch den G-BA angewendete Methode zur Herstellung der Vergleichbarkeit verschiedener Wirkstoffe systemgerecht davon ausgehe, dass die an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmenden Ärzte die Wirkstärken zutreffend verordnen²⁷. Die Verordnungshäufigkeit ist somit Ausdruck des relativen Nutzens. Die reale Versorgungspraxis muss daher auch für die zu treffende Entscheidung über den Zusatznutzen eines Präparates im Rahmen der frühen Nutzenbewertung ein relevanter Abwägungsgesichtspunkt sein.</p> <p>In diesem Sinne nicht der Therapierealität entsprechend sind die Annahmen, die das IQWiG den Fachinformationen bezüglich der Applikationshäufigkeit entnommen hat. Zur Ermittlung der unteren Grenze hat das IQWiG für Advate® einen konstant 3-tägigen Dosierungsabstand mit der unteren Grenze der</p>	<p>Bei Turoctocog alfa sieht die Fachinformation 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.</p> <p>Für die Präparate der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist gemäß der jeweiligen Fachinformation das Therapieschema 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) sowie für Optivate® (17 bis 30 I.E. pro kg Körpergewicht bis 3-mal in der Woche).</p> <p>Da Faktor VIII-Präparate nach Rekonstitution nur maximal 24 Stunden aufbewahrt werden können, muss Verwurf berücksichtigt wer-</p>

²⁷ BSG, U. v. 01.03.2011, B 1 KR 7/10 R - juris, Rd-Nr. 50

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma 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)
	<p>Dosisspanne (20 I.E./kg) kombiniert. Der 3-tägige Dosierungsabstand entspricht jedoch nicht der gängigen Praxis und führt im Übrigen, wie unter d) bereits ausgeführt, zu vermutlich eher höheren Kosten, da gemäß den Ergebnissen von Collins et al eine höhere Ausgangsdosis notwendig wird. Einer aktuellen Expertenbefragung zufolge wird im Versorgungsalltag im Mittel bei knapp 75 % der Verordnungen zur Prophylaxe bei Erwachsenen und knapp 70 % bei Kindern und Jugendlichen eine Dosierfrequenz von 3 x pro Woche gewählt. Die vom IQWiG angenommene Applikationsfrequenz „alle 3 Tage“ findet bei der prophylaktischen Behandlung Erwachsener laut Experten hingegen in nur 7 % der Verordnungen und in nur 3 % bei Kindern und Jugendlichen Anwendung²⁸.</p> <p>Um die Versorgungsrealität und damit auch die Gesamtkosten für die GKV annähernd korrekt abbilden zu können, müssen somit das Gesamtkollektiv aller substitutionspflichtigen Patienten mit Hämophilie A und die tatsächlichen Faktor VIII-Verbräuche</p>	<p>den; 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 1 668 I.E./Injektion diese zusammengesetzt aus drei Durchstechflaschen mit jeweils 1 000 I.E., 500 I.E. und 250 I.E. Faktor VIII.</p>

²⁸ Abstract Expertenbefragung

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

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)
	<p>betrachtet werden.</p> <p>Im Dossier hat Novo Nordisk bereits das Deutsche Hämophilie Register (DHR) des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI)²⁹ als eine Quelle zur Darstellung der Therapierealität identifiziert und vorgeschlagen. Der Zweck des Registers wird auf der Homepage des PEI wie folgt definiert: <i>„...Im Deutschen Hämophilie Register werden therapierrelevante Daten von Patienten mit Hämostase-Störungen gesammelt. Es werden medizinische Daten von regelmäßig und dauerhaft behandelten Patienten mit Hämophilie A, Hämophilie B, von Willebrand-Syndrom oder anderen Gerinnungsfaktormangelkrankungen (jeweils angeborene und erworbene Formen) registriert. Die Krankheitsverläufe dieser dauerhaft behandlungsbedürftigen Patienten sollen langfristig dokumentiert werden“</i>³⁰. Die Datensammlung im Deutschen Hämophilie Register umfasst <i>„medizinische Daten von regelmäßig und dauerhaft behandelten Patienten mit Hämophilie A“</i> was alle Patienten mit Hämophilie A und die realen Verbräuche aller Patienten an Faktor-VIII-Präparaten pro Jahr einschließt.</p> <p>Das DHR wurde vom IQWiG in seinem Gutachten zu</p>	

²⁹ <https://www.dhr.pei.de>

³⁰ <http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/dhr-deutsches-haemophilieregister/dhr-deutsches-haemophilieregister-node.html>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma 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)
	<p>NovoEight® als valide Datenbasis zur Ermittlung der Größe der GKV-Zielpopulation und der Prävalenzrate auch akzeptiert. Folgerichtig muss aus dieser Akzeptanz der Datenquelle auch eine Validität der in diesem Register zusammengeführten Daten von Patienten mit Hämophilie A hinsichtlich der gelebten Therapie bzw. den realen Verbräuchen resultieren, die durch anerkannte Fachzentren gesammelt und eingegeben werden. Im Sinne der Einheitlichkeit der zugrundgelegten Datenbasis hätte das IQWiG diese Daten des DHR auch für die Abbildung der Versorgungsrealität zugrundlegen müssen, da diese zuverlässig und repräsentativ die tatsächlich verbrauchten Faktor-VIII-Einheiten von allen Patienten mit Hämophilie abbilden und als Grundlage für die Berechnung der der GKV entstehenden Kosten herangezogen werden müssen. Die im Dossier getroffene Annahme, dass der durchschnittliche Verbrauch aller mit Faktor-VIII-Präparaten therapierten Hämophilie A-Patienten bei 150.876 I.E. pro Jahr liegt, ist daher als die beste Annäherung an die Versorgungsrealität anzusehen und zu akzeptieren.</p> <p>Fazit:</p> <p>Den Verbrauchs- und Kostenberechnungen des IQWiG kann</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma 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)
	<p>nicht gefolgt werden, da diese durch eine vereinfachende Zahlenbasis relevante Fachinformationsangaben außer Acht lassen und zudem in der Begrenztheit auf Patienten mit schwerer Hämophilie A, die eine Langzeitprophylaxe erhalten, nicht die Behandlungsrealität der Zielpopulation (Faktor VIII substitutionsbedürftige Patienten Hämophilie A) abbilden. Zudem kann der Annahme des IQWiG, dass zwischen Turoctocog alfa (NovoEight®) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Octocog alfa (Advate®) Unterschiede im Verbrauch pro Injektion und Patient vorliegen würden, nicht gefolgt werden. Für NovoEight® und Advate® sind aus den aufgeführten Gründen die gleichen durchschnittlichen Jahresverbräuche pro Patient und Injektion anzusetzen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. London: 21 Jul 2011
2. BT-Drs. 17/2413, S. 20
3. Novo Nordisk. Fachinformation. NovoEight® 250/ 500/ 1500/ 2000 /3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: November 2013
4. Baxter AG. Fachinformation. ADVATE® 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./1500 I.E./2000 I.E./2500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Wien, Österreich: Baxter AG; Stand: Juli 2012
5. Pfizer Limited. Fachinformation. ReFacto AF® 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Sandwich/Kent, UK: Pfizer Limited; Stand: Oktober 2012
6. Pipe SW. Functional roles of the factor VIII B domain. Haemophilia. 2009 Nov;15(6):1187-96
7. Burke RL, Pacht C, Quiroga M, Rosenberg S, Haigwood N, Nordfang O, et al. The functional domains of coagulation factor VIII:C. J Biol Chem. 1986 Sep 25;261(27):12574-8
8. Pittman DD, Kaufman RJ. Site-directed mutagenesis and expression of coagulation factors VIII and V in mammalian cells. Methods Enzymol. 1993;222:236-60
9. Baxter Deutschland GmbH. Fachinformation. Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant)1000. Unterschleißheim: Baxter Deutschland GmbH; Stand: Juli 2012
10. Martinowitz U, Bjerre J, Brand B, Klamroth R, Misgav M, Morfini M, et al. Bioequivalence between two serum-free recombinant factor VIII preparations (N8 and ADVATE(R))--an open-label, sequential dosing pharmacokinetic study in patients with severe haemophilia A. Haemophilia. 2011 Nov;17(6):854-9
11. Mondorf W, Kalnins W, Klamroth R. Recombinant or plasma derived factor concentrates – results of a self evaluation in patients with haemophilia in Germany. Abstract-CD 58th Annual Meeting of the Society of Thrombosis and Haemostasis Research 2014: P17-4. ISSN 2191-5024, Jahrgang 2014
12. Mannucci PM, Mancuso ME, Santagostino E. How we choose factor VIII to treat hemophilia. Blood 2012; 119: 18: 4108-14
13. Di Minno G, Canaro M, Ironside JW, Navarro D, Perno CF, Tiede A, Gürtler L. Pathogen safety of long-term treatments for bleeding disorders: still relevant to current practice. Haematologica 2013; 98 (10): 1495-8
14. Hermans C, Brackmann HH, Schinco P, Auerswald G. The case for wider use of recombinant factor VIII concentrates. Crit Rev Oncol Hematol. 2012 Jul;83(1):11-20
15. Peden A, et al., Variant CJD infection in the spleen of a neurologically asymptomatic UK adult patient with haemophilia. Haemophilia 2010; 16: 296-304
16. <http://www.faz.net/aktuell/wissen/medizin/infektionen-mit-mers-cov-die-angst-vor-dem-neuen-coronavirus-steigt-12916049.html>
17. BGHU. v. 07.07.1987, VI ZR 146/86
18. Thüringer Verfassungsgerichtshof, B. v. 05.12.2008, 26/08 - juris, Rd-Nr. 58
19. BVerfG, U. v. 30.07.2008, 1 BvR 3262/07 - juris, Rd-Nr. 119
20. Pitschas, MedR 2008, 34, 36 f
21. Francke/Hart, MedR 2008, 2, 8, 11,18
22. BT-Drs.16/12508, S. 26
23. BSG, U. v. 31.05.2006, B 6 KA 13/05 R - juris, Rd-Nr. 74
24. BSG, U. v. 04.04.2006, B 1 KR 7/05 R - juris, Rd-Nr. 25, 35
25. BSG, U. v.07.11.2006, B 1 KR 24/06 - juris, Rd-Nr. 22
26. Octapharma GmbH. Fachinformation. OCTANATE 250/500/1000. Langenfeld: Octapharma GmbH; Stand: Januar 2013
27. CSL Behring GmbH. Fachinformation. Beriate® 250/500/1000. Marburg: CSL Behring GmbH; Stand: November 2012
28. Di Minno G, Canaro M, Ironside JW, Navarro D, Perno CF, Tiede A, Gürtler L. Pathogen safety of long-term treatments for bleeding disorders: still relevant to current practice. Haematologica 2013; 98 (10): 1495-8
29. Paul-Ehrlich-Institut. Bericht der Arbeitsgruppe "Gesamtstrategie Blutversorgung angesichts vCJK" 2001. Available from: http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/gesamtstrategie/gesamtstrategie-bericht-2001.pdf?__blob=publicationFile&v=1

30. Baxter Deutschland GmbH. Fachinformation. IMMUNATE STIM plus 250 I.E./500 I.E./1000 I.E. Immuno. Unterschleißheim: Baxter Deutschland GmbH; Stand: Juli 2012
31. Biotest Pharma GmbH. Fachinformation. Haemoctin® SDH 250/500/1000. Dreieich: Biotest Pharma GmbH; Stand: April 2013
32. Grifols Deutschland GmbH. Fachinformation. Fanhdi® 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./1500 I.E. Frankfurt: Grifols Deutschland GmbH; Stand: November 2011
33. Intersero GmbH. Fachinformation. Faktor VIII SDH Intersero. Walluf: Intersero GmbH; Stand: Juni 2013
34. Nordic Pharma GmbH. Fachinformation. Optivate® 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Humaner Blutgerinnungsfaktor VIII. Ismaning: Nordic Pharma GmbH. Stand: Juni 2012
35. Collins PW, Bjorkman S, Fischer K, Blanchette V, Oh M, Schroth P, et al. Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens. J Thromb Haemost 2010; 8: 269-75
36. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. Auflage. 2008 [2013-06-21]; Available from: http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Querschnittsleitlinie_4._Auflage_05.01.2011.pdf
37. BSG, U. v. 01.03.2011, B 1 KR 7/10 R - juris, Rd-Nr. 50
38. Abstract Expertenbefragung
39. <https://www.dhr.pei.de>
40. <http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/dhr-deutsches-haemophilieregister/dhr-deutsches-haemophilieregister-node.html>

5.2 Stellungnahme: Baxter Deutschland GmbH

Datum	06. Mai 2014
Stellungnahme zu	Turoctocog alfa 2014-01-15-D-092
Stellungnahme von	Baxter Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Baxter Deutschland GmbH, Edisonstr. 4, 85716 Unterschleißheim

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)
S. 14, Zeile 28	<p>Anmerkung: „Patienten mit Hemmkörpern (rund 3% der Patienten) wurden mangels anderer Informationen gleichmäßig auf die Schweregradgruppen verteilt.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Hemmkörper-Entwicklung ist u.a. abhängig vom Schweregrad der Hämophilie A. Insbesondere Patienten mit einer schweren Hämophilie A neigen häufiger dazu, einen Hemmkörper zu entwickeln, als Patienten mit einer leichten oder mittelschweren Form. Patienten mit Hemmkörpern sind daher entsprechend dem tatsächlichen Schweregrad der Hämophilie A zuzuordnen (1,2)</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.
Seite 16, Zeile 5 ff.	<p>Anmerkung: „Der ermittelte Jahresverbrauch pro Patient ...für Turoctocog alfa und Octocog alfa wurde vom pU ... korrekt berechnet.“</p> <p>1.) Aus Sicht der Stellungnehmenden ist der im Dossier ermittelte Jahresverbrauch für ADVATE nicht korrekt berechnet, da die Anzahl der Behandlungstage nicht einheitlich gerun-</p>	<p>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.</p> <p>Es wird der theoretische Jahresverbrauch an Turoctocog alfa sowie</p>

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)
	<p>det bzw. berechnet ist.</p> <p>2.) Die im Dossier aufgeführten Herleitungen der Abgabepreise für ADVATE und NovoEight folgen nicht derselben Berechnungssystematik, weil der in der Lauer-Taxe veröffentlichte AEP von ADVATE der Arzneimittelpreis-Verordnung Stand 2007 entspricht.</p> <p>3.) Obwohl das IQWiG zu dem Ergebnis kommt, dass der Jahresverbrauch pro Patient korrekt berechnet ist, nimmt es eine erneute Berechnung der Jahresdurchschnittsverbräuche pro Patient, u.a. für ADVATE, vor. Die Entscheidung des IQWiG, eine diesbezügliche Neuberechnung durchzuführen, ist aus Sicht der Stellungnehmenden nicht nachvollziehbar.</p> <p>4.) Die durchgeführte Neuberechnung wird vom IQWiG nicht weiter erläutert (Tabelle 6, Seite 17). Die in der Berechnung zugrunde gelegten Packungsgrößen scheinen jedoch nicht den Vorgaben des G-BA im Hinblick auf die zweckmäßigste und wirtschaftlichste Packungsgröße zu entsprechen. So kommt das IQWiG bei erwachsenen Patienten auf Jahrestherapiekosten bei ADVATE in Höhe von 333.864 € (Basis: Packungsgröße 2000 I.E.) aus. Unter Berücksichtigung der kostengünstigsten Stückelung aller Packungsgrößen errechnen sich jedoch gemäß Lauer-Taxe Jahrestherapiekosten in Höhe von 297.030 € (Basis: Packungsgröße 1.500 I.E. und 250 I.E.). Weiterhin scheinen die Dosierungsanga-</p>	<p>der Wirkstoffe (Faktor-VIII-Präparate) der zweckmäßigen Vergleichstherapie der zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A benötigt wird, dargestellt.</p> <p>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 83,4 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2009“10 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: 61,6 kg; 6 bis unter 12 Jahre: 32,6 kg; unter 6 Jahre: 15,1 kg.</p> <p>Bei Turoctocog alfa sieht die Fachinformation 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.</p>

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)
	<p>ben für Kinder < 6 Jahren nicht entsprechend der Fachinformation in die Berechnung eingeflossen zu sein (3).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.) Ausgehend von 365 Tagen pro Jahr sind für die Therapie an jedem zweiten Tag $365:2 = 182,5$, gerundet 183 (alternativ $366:2=183$) Behandlungstage zu berücksichtigen. Die Therapie bei Kindern bis zu 6 Jahren, die an 3 bis 4 Tage in der Woche durchgeführt wird, führt bei 52 Wochen/Jahr zu 156 bis 208 Behandlungstagen. 2.) Für die fiktive Berechnung des AVP nach aktueller Arzneimittelpreis-Verordnung ist als Ausgangsbasis der ApU von ADVATE heranzuziehen. 3.) Der anzugebende Jahresverbrauch pro Patient errechnet sich auf Grundlage der Angaben der jeweiligen Fachinformationen und der korrekt errechneten Behandlungstage (siehe auch Anmerkungen zu 1.) und 4.)). 4.) Die jeweils zweckmäßigste und wirtschaftlichste Packungsgröße ist als Berechnungsgrundlage zu berücksichtigen. Die Dosierungsangaben der jeweiligen Fachinformation sind korrekt zu übertragen. 	<p>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.</p> <p>Für die Präparate der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist gemäß der jeweiligen Fachinformation das Therapieschema 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) sowie für Optivate® (17 bis 30 I.E. pro kg Körpergewicht bis 3-mal in der Woche).</p> <p>9</p> <p>Da Faktor VIII-Präparate nach Rekonstitution nur maximal 24 Stunden aufbewahrt werden können, muss Verwurf berücksichtigt werden; folglich wird der Verbrauch pro Injektion abgebildet.</p> <p>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 1 668 I.E./Injektion diese zusammengesetzt aus drei Durchstechflaschen</p>

Stellungnehmer: Baxter Deutschland GmbH, Edisonstr. 4, 85716 Unterschleißheim

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)
		<p>mit jeweils 1 000 I.E., 500 I.E. und 250 I.E. Faktor VIII.</p> <p>Kosten der Arzneimittel:</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Apothekenzuschlag: 3% des Apothekeneinkaufspreises + 8,35 € + 0,16 € - Apothekenabgabepreis: AEK + Apothekenzuschlag + Umsatzsteuer von 19% <p>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.</p>

Stellungnehmer: Baxter Deutschland GmbH, Edisonstr. 4, 85716 Unterschleißheim

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)
		<p>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.</p> <p>Der Jahresverbrauch bildet die Spanne der Kosten für alle Arzneimittel ab, die sich aus den jeweils wirtschaftlichsten Stückelungen der einzelnen Präparate ergeben.</p>
Seite 7, Zeile 8	<p>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.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A sind rekombinante Blutgerinnungsfaktoren der dritten Generation. Die grundsätzliche Unterschiedlichkeit von plasmatischen und rekombinant hergestellten Blutgerinnungspräparaten ergibt sich bereits aus den gar nicht vergebenen (Blutprodukte) (4,7) bzw. verschiedenen (rekombinante Präparate) (3,5) „International Non-proprietary Names“ (INN). Diese Unterschiedlichkeit spiegelt sich</p>	<p>Zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde u.a. der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse 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-</p>

Stellungnehmer: Baxter Deutschland GmbH, Edisonstr. 4, 85716 Unterschleißheim

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)
	<p>auch in den für Blutgerinnungspräparate vergebenen ATC-Codes wider (Lauer-Taxe). 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 (3,6). In den Faktorpräparaten der ersten und zweiten Generation war Albumin/Plasmaprotein noch enthalten. Aus Sicht der Stellungnehmenden kann die Übertragung der genannten Pathogene für Präparate aus humanem Blutplasma nicht ausgeschlossen werden (4), so dass diese nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für einen rekombinant hergestellten Blutgerinnungsfaktor VIII der dritten Generation heranzuziehen sind.</p>	<p>Mangel) vorzuziehen ist.</p>

Literaturverzeichnis

1. Oldenburg J et al. Genetic risk factors for inhibitors to factors VIII and IX. Haemophilia 2006; 12 (suppl. 6): 1-6
2. Gouw S et al. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A; the CANAL cohort study. Blood 2007; 109,11:4648-4654
3. Fachinformation ADVATE, Stand: Dezember 2013
4. Fachinformation Octanate 250/500/1000, Stand: Januar 2013
5. Fachinformation NovoEight, Stand: November 2013
6. EPAR ADVATE (Scientific Discussion). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000520/WC500022464.pdf (letzter Zugriff: 30. April 2014).
7. INN. <http://www.who.int/medicines/services/inn/BioRevforweb.pdf> (letzter Zugriff: 06.05.2014)

5.3 Stellungnahme: Bayer Vital GmbH

Datum	<< 05.05.2014 >>
Stellungnahme zu	<< Turoctocog alfa/NovoEight® >>
Stellungnahme von	<< Bayer Vital GmbH >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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 Turoctocog alfa (NovoEight®) 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 selben Wirkstoff (Octocog alfa).</p> <p>Im Nutzendossier zu Turoctocog alfa (NovoEight®) wird von der Novo Nordisk Pharma GmbH als einreichendes pharmazeutisches Unternehmen (pU) an verschiedenen Stellen Bezug auf zwei Octocog alfa Produkte (Kogenate®Bayer bzw. Advate® / Baxter AG) genommen.</p> <p>Bayer nimmt im folgenden Stellung zu zwei Aspekten der IQWIG Bewertung:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden wichtige 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.	<p>Siehe Ausführungen zu spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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 Turoctocog alfa (NovoEight®) 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.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 7	<p>Anmerkung: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die IQWiG Bewertung folgt nicht der Argumentation des pU die erläutert, weshalb für rekombinante Faktor VIII-Produkte nur zweckmäßige Vergleichstherapien mit rekombinanten FVIII-Produkten in Betracht kommen. Das pU beschreibt im Detail in Modul 3 warum dieses aus Sicherheitsgründen und Gründen der Patientenpräferenz dringend der Fall sein muss.</p> <p>Die Bayer Vital GmbH stimmt mit der Begründung des pU überein und verweist auf drei wichtige Aspekte, nämlich dem Restrisiko Pathogene im humanem 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.</p> <p>Restrisiko für Pathogenen in Plasmaprodukten</p> <p>Ein Restrisiko der pathogenen Kontamination bei aus humanem Plasma gewonnenen Produkten bleibt bestehen, da sich neue Pathogene bilden oder identifiziert werden, z.B. Viren und Prionen, die mit bestehenden Tests nicht nachgewiesen werden können [1].</p> <p>Chargenprüfung von aus Blutplasma hergestelltem Faktor VIII</p>	<p>Zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde u.a. der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse 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.</p>

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)
	<p>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 1980er Jahren absolut essentiell.</p> <p>Für rekombinante Faktor VIII-Produkte sieht der Gesetzgeber keine Chargenprüfung vor.</p> <p>Im Einzelnen reguliert der § 32 des AMG die Chargenprüfung wie folgt [2].</p> <p>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</p>	

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)
	<p>muss der Pharmazeutische Unternehmer Unterlagen zur Herstellung und die Ergebnisse aller durchgeführten Qualitätskontrolltests zusammen mit Prüfmustern der hergestellten Charge beim PEI einreichen. Ergeben die 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 Bescheid über die Freigabe der Charge. Dieser nationale Freigabebescheid 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 Mitgliedstaates der Europäischen Union (EU) bzw. des Europäischen Wirtschaftsraums (EWR) durchgeführt werden.</p> <p>Wie beschrieben besteht für rekombinante Faktor VIII Produkte keine Chargenprüfung. Dieser Umstand belegt, dass es auch aus Sicht des Gesetzgebers Unterschiede zwischen den beiden Produktgruppen (pdFVIII und rFVIII) gibt.</p> <p>Zellulärer Stress durch Verunreinigungen im pdFaktor VIII-</p>	

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)
	<p>Produkt</p> <p>Jede Charge von aus Humanplasma gewonnenem Faktor VIII beinhaltet weitere Humanproteine, die im Herstellungsverfahren ebenfalls isoliert werden. Diese können einen pro-inflammatorischen Effekt haben. Dieses wurde bereits von der Novo Nordisk Pharma GmbH im Modul 3 des Dossiers beschrieben [3]. In einer früheren wissenschaftlichen Publikation [4] wurde ebenfalls auf durch Plasmaproteine verursachte Verunreinigung von pdFaktor VIII Chargen hingewiesen. Durch die Herstellungs- und Virussicherheitsmethoden kann es zur Degradation der humanen Proteine während der Produktion kommen, die die zelluläre Abwehr stimulieren können.</p> <p>In einer weiteren, aktuellen Publikation [5] wird auf die möglichen klinischen Auswirkungen solcher Verunreinigungen hingewiesen. Die Autoren kommen zum 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 könnten, z.B. ausgeprägte Entzündungsreaktionen nach Gelenkblutungen.</p> <p>In allen o.g. Untersuchungen zeigte das vom G-BA als ZVT vorgeschlagene pdFVIII-Produkt (Octanate®, Octapharma GmbH) einen hohen Anteil von für die Gerinnung nicht notwendigen Proteinen</p>	

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)
	<p>oder einen negativen Einfluss auf die untersuchten Marker des zellulären Stresses.</p> <p>Der durch pdFaktor VIII induzierte zelluläre Stress konnte mit rekombinatem Faktor VIII nicht nachgewiesen werden.</p> <p>Die oben beschriebenen Aspekte belegen, dass es durchaus relevante Unterschiede zwischen aus Humanplasma gewonnenen und rekombinanten Faktor VIII Produkten gibt. Somit muss für einen rekombinanten Faktor VIII als ZVT eine Therapie mit rekombinanten FVIII herangezogen werden.</p> <p>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.</p>	

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 7	<p>Anmerkung: Zulassungsstudien für Hämophilie A</p> <p>Novo Nordisk hat bereits auf das Dilemma zwischen den EMA Anforderungen und der G-BA Verfahrensordnung bezüglich Zulassungsstudien von Faktor VIII-Produkten hingewiesen [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 also 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, abweicht von den Anforderungen der EMA. Letztere ist für den pU beim Aufsetzen der Phase III Studie entscheidend gewesen. Dieses betrifft nicht nur das Produkt NovoEight®, sondern weitere von der EMA zugelassene bzw. in der Entwicklung befindliche Faktor VIII-Produkte.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die EMA Anforderungen für Zulassungsstudien für eine Therapie der seltenen aber lebensbedrohlichen genetischen Erkrankung der Hämophilie A unterscheiden sich</p>	<p>Der G-BA erachtet die im Dossier vorgelegten Daten als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde keine relevante Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa gegenüber der vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Therapie mit dem rekombinanten Blutgerinnungsfaktor Octocog alfa, identifiziert und vorgelegt. Es liegen somit keine vergleichenden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor.</p> <p>Die Aussagen und Darstellungen des pharmazeutischen Unternehmers zum Zusatznutzen beziehen sich auf eine durch die Markteinführung von Turoctocog alfa erreichte „Verbesserung der Versorgungssicherheit“ sowie eine „verbesserte Integration von Hämophilie-Patienten in ein normales soziales Leben (durch eine verbesserte Thermostabilität des Wirkstoffs)“. Die hierfür herangezogenen Überlegungen basieren auf verschiedene Publikationen und Statistiken^{1,2,3} der Evidenzstufe V ohne systematische beschriebene Recherche.</p>

¹ Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Tabellen Gewinnung, Herstellung, Import, Export und Verbrauch 2012 und Auswertungen über mehrere Jahre (Stand 29.07.2013). URL: <http://www.pei.de/DE/infos/meldepflichtige/meldung-blutprodukte-21-transfusionsgesetz/berichte/berichte-21tfg-node.html#doc3258776bodyText4> (letzter Zugriff: 06.06.2014).

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)
	<p>signifikant von den Vorgaben für Vergleichsstudien mit Therapien in anderen Indikationen. Daher sollte der G-BA die EMA Anforderungen für eine Phase III Studie berücksichtigen und somit die hier vorliegende Zulassungsstudie differenzierter betrachten. Für die Beurteilung des Zusatznutzens sollte der G-BA den von der EMA geforderten direkten Vergleich im pharmakokinetischen Teil der klinischen Entwicklung mit heranziehen.</p>	<p>Allein aus der Zulassung und Markteinführung eines neuen Präparats und einer damit nach Aussage des pharmazeutischen Unternehmers verbundenen „Verbesserung der Versorgungssicherheit“ ist kein Zusatznutzen abzuleiten, da sich eine solche Verbesserung nicht aus einem Wirkstoff-spezifischen Vorteil des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber den bestehenden Therapiemöglichkeiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt.</p> <p>Des Weiteren sieht der pharmazeutische Unternehmer einen Vorteil von Turoctocog alfa gegenüber Octocog alfa der dritten Generation in dem Sachverhalt, dass Turoctocog alfa vorübergehend bei Temperaturen von bis zu 30 °C gelagert werden könne, gegenüber einer Lagerungstemperatur von nur 25 °C bei Octocog alfa. Aus dieser um 5 °C unterschiedlichen Lagerungsfähigkeit ergäbe sich während der Sommermonate sowie bei Reisen in wärmere Länder eine verbesserte Teilnahme am sozialen Leben. Der pharmazeutische Unternehmer legt hierzu jedoch keine vergleichenden, ausreichend interpretierbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor.</p>

² Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Bericht der Arbeitsgruppe "Gesamtstrategie Blutversorgung angesichts vCJK" (2001.). URL: http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/gesamtstrategie/gesamtstrategie-bericht-2001.pdf?__blob=publicationFile&v=1 (letzter Zugriff: 06.06.2014).

³ Statistiken des Deutschen Wetterdienstes.

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)
		Fazit: Der G-BA betrachtet die dargelegten Überlegungen insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Nutzen und Schaden von Turoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten zu können. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

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.

5.4 Stellungnahme: Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen e.V.

Datum	<< 05.05.2014 >>
Stellungnahme zu	<< Turoctocog alfa, Novo Eight® >> vom 10.04.2014
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 stimmt in den meisten Punkten der Stellungnahme vom 10.04.2014 zu. Es sollten, auch im Hinblick auf zukünftige Nutzenbewertungen von Faktorenkonzentraten einige wichtige klinisch-hämostaseologische Aspekte ergänzt 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.</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)
	<p>Dossierbewertung A14-04 Seite 3 2 Nutzenbewertung 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</p> <p>Fragestellung</p> <p>Anmerkung: Die zweckmäßige Vergleichstherapie sollte auch die Subgruppenanalyse für rekombinante FVIII-Konzentrate zu lassen. Internationale Leitlinien unterscheiden explizit bei der Betrachtung von klinischen Endpunkten, wie Nebenwirkungen, Sicherheit und Wirkung, zwischen plasmatischem FVIII und rekombinantem 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 stationärem Bereich in Deutschland.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Ergänzung als 2. Punkt:</p>	<p>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.</p> <p>Die Wahl geeigneter Subgruppen liegt zudem im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers.</p>

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)
	<p>-Rekombinante gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate (Subgruppenanalyse)</p> <p>(Literatur 1-4)</p>	
	<p>Dossierbewertung A14-04 Seite 3 2 Nutzenbewertung 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</p> <p>Fragestellung</p> <p>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. Pharmakokinetische Parameter sind 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 pharma-</p>	

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)
	<p>kokinetischen Parameters Halbwertszeit festgelegt. Pharmakokinetik ist die Grundlage für patientenindividuelle Dosis- und Dosierungsanpassungen, somit Grundlage für eine Optimierung der Therapie. Damit möglicherweise auch eine Optimierung der wirtschaftlichen Ressourcen.</p> <p>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 geringerer Volumina bei gleichbleibender Wirksamkeit besonders bei rekombinanten Produkten möglich. Beim vorgelegten Produkt Turctocog alpha besteht zusätzlich die Möglichkeit der verlängerten Lagerung nach Rekonstitution im Kühlschrank (24 Stunden) bei gleicher Wirksamkeit. Dieses bedeutet eine verbesserte Ausnutzung der der zu applizierenden Mengen unter identen pharmakokinetischen Eigenschaften.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Bewertung erfolgte bzgl. patientenrelevanter Endpunkte und auch pharmakokinetischer Parameter.</p> <p>(Literatur 4, 5)</p>	<p>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).</p>

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. 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

5.5 Stellungnahme: Biotest AG

Datum	05.05.2014
Stellungnahme zu	<i>Turoctocog alfa - 2014-01-15-D-092</i>
Stellungnahme von	<i>Biotest AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Biotest AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Faktor-VIII-Konzentrate aus humanem Blutplasma sind nicht direkt mit rekombinanten Faktor-VIII-Konzentraten vergleichbar</u></p> <p>Der grundsätzlichen Auffassung des IQWiGs/G-BAs (Dossierbewertung Abschnitt 3.2), dass rekombinante und aus humanem Plasma gewonnene Faktor-VIII-Präparate als "gleichwertig anzusehen sind" und somit auch gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage kommen, können wir aus den folgenden Gründen nicht zustimmen:</p> <p>Alle bisher zugelassenen rekombinanten Faktor-VIII-Konzentrate werden in tierischen Hamsterzellen exprimiert, deren Enzymsausstattung nicht in der Lage ist, das Faktor-VIII-Protein natürlich human posttranslational zu modifizieren (1). Dies beinhaltet nicht nur die Glykosylierung sondern auch die Sulfatierung bestimmter Positionen im Faktor-VIII-Molekül, was gerade für die Bindung an den Von-Willebrand-Faktor von außerordentlicher Bedeutung ist (2). Zudem beinhalten alle rekombinanten Konzentrate einen Proteinanteil, der zwar als Faktor-VIII-Protein detektiert werden kann (FVIII:Ag), aber keine Gerinnungsaktivität aufweist (3). Hierbei muss es sich also um strukturell veränderte Faktor-VIII-Moleküle handeln. Während plasmatische Faktor-VIII-Konzentrate in den beiden Standardtestverfahren zur Bestimmung der Faktor-VIII-Aktivität ähnliche Ergebnisse liefern, zeigen rekombinante Konzentrate im chromogenen Assay eine bis zu 50% niedrigere Aktivität als im Einstufen-Test (4). Diese</p>	<p>Zur Bestimmung der zweckmäßigen Therapie wurde u.a. der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse 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.</p>

Stellungnehmer: Biotest AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diskrepanz ist ebenfalls auf strukturelle Unterschiede im Faktor-VIII-Molekül zurückzuführen (5). Die Unterschiede zwischen den beiden Testsystem führen dazu, dass kommerzielle Faktor-VIII-Konzentrate bei Angabe der gleichen Faktor-VIII-Aktivität sich deutlich in den tatsächlichen Faktor-VIII-Protein- und -Aktivitätsgehalten unterscheiden. je nachdem, welches Testsystem zur Standardisierung des jeweiligen Konzentrats verwendet wird. So haben Pahl et al. jüngst zeigen können, dass ein rekombinantes Konzentrat der 2. Generation 61% mehr Faktor-VIII-Protein und 50% mehr -Aktivität beinhaltet als Konzentrate der 3. Generation. Dies ist deshalb von dramatischer Bedeutung, da für die Bildung von Hemmkörpern (Antikörpern) gegen den therapeutischen Faktor VIII – die bedeutendste Komplikation der heutigen Hämophilie-A-Therapie – die Faktor-VIII-Dosis ein starker Risikofaktor zu sein scheint (7). Die im Vergleich zu anderen Konzentraten um 80% höhere Hemmkörperinzidenz dieses Konzentrats in der sogenannten RODIN-Studie (8) ist wohl auf dieses Phänomen zurückzuführen.</p> <p>Generell deutet eine Vielzahl retro- und prospektiver Beobachtungsstudien daraufhin, dass die meisten rekombinanten Konzentrate aufgrund der nicht-humanen Molekülstrukturen eine höhere Immunogenität und damit ein höheres Hemmkörperbildungsrisiko als Plasma-Konzentrate besitzen (9). Diese erhöhte Immunogenität kann in erster Linie auf drei Faktoren zurückgeführt werden:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Immunogene Kohlenhydratstrukturen (1)2) Verminderte Bindungsfähigkeit an den Von-Willebrand-Faktor (3)3) Nichtaktives Faktor-Protein (2)	

Stellungnehmer: Biotest AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Seit 1993 wird in Deutschland von der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostase-Forschung eine prospektive Studie zum Vergleich zwischen rekombinanten und plasmatischen Faktor-VIII-Konzentraten hinsichtlich der Hemmkörperbildung durchgeführt. Die letzte Zwischenauswertung mit 493 Hämophilie-A-Patienten ergab für die rekombinanten Konzentrate ein um 59% höheres Hemmkörperisiko (10). Dieser Befund wird durch die Ergebnisse einer laufenden prospektiven Studie des Kompetenznetzwerkes Hämorrhagische Diathesen Ost bestätigt. Zwischen 2006 und 2011 wurden insgesamt 45 Patienten mit schwerer Hämophilie ausgewertet (11). Dabei kam es bei 44% der mit einem rekombinanten Konzentrat behandelten Patienten zur Hemmkörperbildung. Plasmatische Konzentrate führten nur bei 5% der Patienten zu dieser schwerwiegenden Komplikation.</p> <p>Somit zeigen viele der bisher publizierten Studienergebnisse ein höheres Risiko der rekombinanten Konzentrate einen Hemmkörper zu entwickeln. Dies kann durch die nicht-natürliche Molekülstruktur der rekombinanten Konzentrate erklärt werden.</p> <p>Dies zeigt, dass es Unterschiede zwischen rekombinanten Faktor-VIII-Konzentraten und Faktor-VIII-Konzentraten aus natürlichem, humanem Blutplasma gibt. Es ist deswegen auch relevant, dass es zu rekombinanten Faktor-VIII-Konzentraten Behandlungsalternativen aus humanem Blutplasma gibt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- (1) Kannicht et al., Characterisation of the post-translational modifications of a novel, human cell line-derived recombinant human factor VIII. *Thrombosis Research* (2013) 131: 78-88
- (2) Ofosu et al., The fraction of recombinant factor VIII:Ag unable to bind von Willebrand factor has no FVIII coagulant activity: studies in vitro. *Haemophilia* (2012) 18: 917–925
- (3) Lin et al., Relationships between factor VIII:Ag and factor VIII in recombinant and plasma-derived factor VIII concentrates. *Haemophilia* (2004) 10: 459–469
- (4) Lollar; The factor VIII assay problem: neither rhyme nor reason. *J Thromb Haemost* (2003),1: 2275-2279
- (5) Khrenov et al., Role of the B domain in proteolytic inactivation of acticated coagulation factor VIII by activated protein C and activated factor X. *Blood Coagulation Fibrinolysis* (2006) 17: 379-388
- (6) Pahl et al., In vitro characterization of recombinant factor VIII concentrates reveals significant differences in protein content, activity and thrombin activation profile. *Haemophilia* (2013) 19: 392-398
- (7) Gouw et al., Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANALcohort study. *Blood* (2007) 109: 4348-4654
- (8) Gouw et al., Factor VIII products and inhibitor development in severe haemophilia A. *N Engl J Med* (2013) 368: 231-239
- (9) Messori et al., High-titre inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: an updated estimate of pooled incidence rates in patients treated with plasmaderived concentrates or recombinant Factor VIII. *DCTH* (2013) 3: 224-235
- (10) Kreuz et al., Inhibitor incidence in previously untreated patients (PUPs) with haemophilia A and B – final evaluation of the prospective PUP study conducted by the paediatric committee of the GTH (German, Swiss, and Austrian Society of Thrombosis and Haemostasis Research). *Haemophilia* (2010) 16: supplement s4, 17FP07
- (11) Knöfler et al., Factor VIII inhibitor development in previously untreated patients with haemophilia A in centers of the Kompetenznetzwerk Hämor-rhagische Diathesen Ost from 2006 – 2011. Poster auf der 56. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, 2012, St. Gallen

5.6 Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	<< 06. Mai 2014 >>
Stellungnahme zu	<< Turoctocog alfa / NovoEight ® >>
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)
<p><u>Berücksichtigung der best verfügbaren Evidenz</u></p> <p>Das IQWiG hat in seiner Dossierbewertung unter 2.4 folgendes festgestellt:</p> <p>„Es liegen keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Damit ist der Zusatznutzen von Turoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. [...]“</p> <p>Der Darstellung des IQWiG, dass aufgrund fehlender relevanter Daten ein Zusatznutzen von Turoctocog 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:</p> <p><i>„(3) Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne dieser Verordnung ist der patientenrelevanter therapeutischer 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></p> <p><i>„(4) der Zusatznutzen eines Arzneimittels im Sinne dieser Verordnung ist ein Nutzen im Sinne des Absatzes 3, der quantitativ oder</i></p>	<p>Der Einwand ist unbegründet.</p> <p>Die Aussagen und Darstellungen des pharmazeutischen Unternehmers zum Zusatznutzen beziehen sich auf eine durch die Markteinführung von Turoctocog alfa erreichte „Verbesserung der Versorgungssicherheit“ sowie eine „verbesserte Integration von Hämophilie-Patienten in ein normales soziales Leben (durch eine verbesserte Thermostabilität des Wirkstoffs)“. Die hierfür herangezogenen Überlegungen basieren auf verschiedenen Publikationen und Statistiken der Evidenzstufe V <u>ohne systematische beschriebene Recherche</u>.</p> <p>Allein aus der Zulassung und Markteinführung eines neuen Präparats und einer damit nach Aussage des pharmazeutischen Unternehmers verbundenen „Verbesserung der Versorgungssicherheit“ ist kein Zusatznutzen abzuleiten, da sich eine solche Verbesserung nicht aus einem Wirkstoff-spezifischen Vorteil des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber den bestehenden Therapiemöglichkeiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt.</p> <p>Des Weiteren sieht der pharmazeutische Unternehmer einen Vorteil von Turoctocog alfa gegenüber Octocog alfa der dritten Generation in dem Sachverhalt, dass Turoctocog alfa vorübergehend bei Temperaturen</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>qualitativ höher ist als der Nutzen, den die zweckmäßige Vergleichstherapie aufweist.“</i></p> <p>Hinsichtlich Nachweisen zum patientenrelevanten therapeutischen Effekt wird gemäß § 5 der AM-NutzenV folgendes festgelegt:</p> <p><i>§5 (3): „... Sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern, sind Nachweise der best verfügbaren Evidenzstufe einzureichen.“</i></p> <p><i>§5 (6): „... Evidenzstufen ... 7. V Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Konsensuskonferenzen und Berichte von Expertenkommittees.“</i></p> <p>Zur Frage, ob es möglich oder angemessen wäre, Studien höchster Evidenzstufe zu fordern, hat das IQWiG nur allgemein folgendes festgestellt: „Grundsätzlich ist auch bei kleinen Patientenzahlen die Durchführung randomisierter klinischer Studien möglich.“</p> <p>Der grundsätzlichen Möglichkeit zur Durchführung von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) im Bereich der Hämophilie A kann zugestimmt werden. Das Problem der Durchführung von RCTs liegt in der Hämophilie darin, dass die mit Gerinnungsfaktoren zu erwartenden patientenrelevanten Effekte mit den erzielbaren Fallzahlen schwer belegbar sind.</p> <p>Für Turoctocog alfa bedeutet dies, dass sowohl hinsichtlich Versorgungssicherheit als auch hinsichtlich der Integration in ein</p>	<p>von bis zu 30 °C gelagert werden könne, gegenüber einer Lagerungstemperatur von nur 25 °C bei Octocog alfa. Aus dieser um 5 °C unterschiedlichen Lagerungsfähigkeit ergäbe sich während der Sommermonate sowie bei Reisen in wärmere Länder eine verbesserte Teilnahme am sozialen Leben. Der pharmazeutische Unternehmer legt hierzu jedoch keine vergleichenden, ausreichend interpretierbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>normales soziales Leben durch die höhere Temperaturstabilität Effekte erwartet werden, deren Ausmaß in Abhängigkeit von nicht planbaren äußeren Bedingungen stark schwanken (z. B. Auftreten eines neuen Erregers oder Witterungsbedingungen mit anhaltend hohen Temperaturen über 25 Grad Celsius).</p> <p>Daher ist es im Bereich der vom pU beanspruchten Zusatznutzen-Kategorien unmöglich bzw. unangemessen, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist die einzige Möglichkeit für den pU einen Zusatznutzen zu zeigen, die Einreichung von Daten auf Basis der Evidenzstufe V, so wie es in § 6 der AM-NutzenV auch grundsätzlich ermöglicht ist.</p> <p>Diese Möglichkeit wurde in dem vorliegenden Fall vom IQWiG nicht akzeptiert, was zeigt, dass es für besondere Produktgruppen, wie z.B. die der Gerinnungsfaktoren, aufgrund der europäischen Anforderungen an klinische Studien nahezu unmöglich ist, den Anforderungen des AMNOG-Prozesses gerecht zu werden.</p> <p><u>Arzneimittel in besonderen Therapiesituationen angemessen bewerten</u></p> <p>Der BPI hatte im Rahmen der am 30. April 2014 vom G-BA organisierten Veranstaltung „Drei Jahre frühe Nutzenbewertung: Erfahrungen – Standortbestimmung – Weiterentwicklung“ darauf hingewiesen, dass die Verfahrensordnung angemessen auf Arzneimittel in besonderen Therapiesituationen eingehen muss. Der</p>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vom IQWiG vertretene und vom G-BA bislang weitgehend hingegenommene Ansatz des „one size fits all“ trägt nicht. Unterschiedliche Therapiesituationen erfordern ein angepasstes methodisches Vorgehen.</p> <p>Mit dem vorliegenden Arzneimittel wird eine selten auftretende Erkrankung therapiert. Die Anzahl von Patienten, die in klinische Studien eingeschlossen werden können, ist begrenzt. Dies hat Auswirkungen auf die zu untersuchenden Fragestellungen.</p> <p>In der für die Zulassung maßgeblichen „Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products“ werden daher zur Bestätigung der Wirksamkeit für die Zulassung von Faktor VIII-Präparaten vergleichenden pharmakokinetischen Daten als Surrogat herangezogen. Dies vor dem Hintergrund, dass bei allen Faktor VIII-Präparaten identisch letztlich aktivierter Faktor VIII die Wirkung im menschlichen Körper hervorruft.</p> <p>Für die frühe Nutzenbewertung stehen regelhaft die Zulassungsstudien zur Verfügung. Für Sonderfälle, bei denen die Zulassungsanforderungen aus wissenschaftlichen Erwägungen modifiziert sind, sieht die Verfahrensordnung keine angepassten Vorgaben vor. Es muss aber auch in diesen Fällen möglich sein, einen Zusatznutzen auf Basis von erfüllbaren methodischen Vorgaben darstellen zu können.</p>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Fachinformation als eigenständige Quelle zum Beleg eines Zusatznutzens anerkennen</u></p> <p>Der pU führt zum Beleg eines Zusatznutzens auf den Seiten 34 ff. im Modul 3 des Dossiers Aspekte hinsichtlich der Verbesserung der durch die Erkrankung und die Therapie eingeschränkten Lebensqualität sowie der Verbesserung der Therapieadhärenz bzw. –compliance auf, die sich insbesondere aus Unterschieden hinsichtlich der Temperaturstabilität bei Aufbewahrung außerhalb des Kühlschranks, der chemischen und physikalischen Stabilität nach Rekonstitution sowie der Versorgungssicherheit ergeben.</p> <p>Zur Begründung für Vorteile hinsichtlich des Wirkstoffs Turoctog alfa wird auf Passagen der Fachinformation des Wirkstoffs und der zVT und sich daraus ergebende Konsequenzen eingegangen.</p> <p>Das IQWiG akzeptiert diese Ausführungen nicht. Es kommt im Bewertungsbericht im Kapitel 2.7.2.7 zu folgendem Ergebnis: „Der pU legt jedoch gar keine vergleichenden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor.“ Es folgert daraus: „Die vom pU dargelegten Überlegungen sind nicht geeignet, um patientenrelevante Effekte zum Nutzen und Schaden von Turoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abschätzen zu können.“</p> <p>Die vom IQWiG erneut erhobene Forderung nach endpunktbezogenen Studien im Hinblick auf den Beleg von therapeutischen Verbesserungen ist nach Auffassung des Verbandes nicht im Einklang mit § 5 Absatz 2 Satz 2 der AM-NutzenV. Hier heißt es</p>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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>“</p> <p>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.</p> <p>Die vorgebrachten, aus dem Vergleich der Fachinformationen entwickelten Argumente nicht inhaltlich zu prüfen und mit Verweis auf fehlende endpunktbezogene Studien den beanspruchten Zusatznutzen abzulehnen, steht aus Sicht des BPI nicht mit den gesetzlichen Vorgaben im Einklang.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.7 Stellungnahme: Bündnis zur Förderung der Sicherheit von Hämophilen e.V.

Datum	06. Mai 2014
Stellungnahme zu	Turoctocog alfa/ NovoEight®
Stellungnahme von	<i>Bündnis zur Förderung der Sicherheit von Hämophilen (BFSH e.V.)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bündnis zur Förderung der Sicherheit von Hämophilen (BFSH e.V.)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der BFSH e.V. ist ein Verein, der sich für die nachhaltige Verbesserung der Lebensqualität von Hämophilen einsetzt. Seinen Vereinszielen entsprechend, möchte der BFSH e.V. im Folgenden zur Nutzenbewertung zum Wirkstoff Turoctocog alfa durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Stellung nehmen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bündnis zur Förderung der Sicherheit von Hämophilen (BFSH e.V.)

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)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Augenmaß bei Forderung nach vergleichenden Daten</p> <p>In der Dossierbewertung fordert das IQWiG wiederholt die Vorlage von vergleichenden Daten als Voraussetzung für einen Zusatznutzennachweis.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat nach Ansicht des BFSH jedoch zu Recht im Nutzendossier zu Turoctocog alfa die Durchführbarkeit von randomisierten kontrollierten Studien im Bereich der von ihm aufgeworfenen Fragestellungen verneint. Der BFSH sieht es als nicht sachgerecht an, wenn Forderungen nach vergleichenden Daten ausschließlich an die Frage der prinzipiellen Durchführbarkeit von derartigen Studien bei der seltenen Erkrankung geknüpft werden. Auch wenn mittlerweile solche Studien zu allgemeinen Fragen der Behandlung der Hämophilie A publiziert werden [1], sollte in Anbetracht begrenzter Patientenzahlen für jede Fragestellung geprüft werden,</p> <ul style="list-style-type: none"> - ob ein Nachweis höchster Evidenzstufe verzichtbar ist, - welches wissenschaftliche Interesse im Hinblick auf den medizinischen Fortschritt besteht und 	<p>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 VerfO des G-BA durchgeführt wurden.</p> <p>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 bis 5).</p>

Stellungnehmer: Bündnis zur Förderung der Sicherheit von Hämophilen (BFSH e.V.)

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)
	<p>– ob diese überhaupt mit den begrenzten Patientenzahlen beantwortet werden könnte.</p> <p>Das größte Hindernis bei Studien im Bereich der seltenen Erkrankungen wie der Hämophilie A liegt darin, dass jede Studie im Wettbewerb mit anderen dringend benötigten Studien um die wenigen geeigneten Patienten und Studienzentren steht. Hier sieht der BFSH die Gefahr, dass der medizinische Fortschritt behindert wird, wenn Studien von geringem wissenschaftlichem Interesse für den Nachweis eines Zusatznutzens durchgeführt werden.</p> <p>Im Bereich der Hämophilie A ist unverändert eine große Zahl überaus wichtiger Fragestellungen zu untersuchen. Dem steht eine geringe Zahl an Neuerkrankungen gegenüber. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Turoctocog alfa-Dossier die entsprechende Zahl mit 31 bis 61 für Deutschland ermittelt. Die Gesamtzahl der Patienten mit Hämophilie A dürfte basierend auf den weiteren Angaben unter 4.000 liegen. Viele dieser Patienten haben jedoch aufgrund ihrer langen Erkrankungshistorie bereits wiederholt an Studien teilgenommen. Hier sollten daher stets Grenzen der Belastbarkeit von Patienten, Ärzten und Ärztinnen hinsichtlich Studienteilnahmen bedacht werden. So ist die Integration von Studienabläufen in den normalen Praxisbetrieb mit Herausforderungen verbunden.</p>	<p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Überlegungen basieren auf verschiedene Publikationen und Statistiken der Evidenzstufe V ohne systematische beschriebene Recherche. Der pharmazeutische Unternehmer legt damit keinen vergleichenden, ausreichend interpretierbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor.</p>

Stellungnehmer: Bündnis zur Förderung der Sicherheit von Hämophilen (BFSH e.V.)

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)
	<p>Ärzte und Ärztinnen achten umso mehr darauf, dass sie keine Studie durchführen, von der lediglich ein geringer wissenschaftlicher Erkenntnisgewinn zu erwarten ist oder die primär aus ökonomischen Interessen von pharmazeutischen Firmen (z. B. für ein Nutzenbewertungsverfahren zur Preisfindung) initiiert wurden. Aus Patientensicht kann ein eventuell notwendiger Wechsel des Faktor VIII-Präparates einen Hinderungsgrund zur Studienteilnahme darstellen.</p> <p>Der BFSH möchte daher den G-BA auffordern, Anforderungen zum Nachweis eines Zusatznutzens mit Augenmaß unter Berücksichtigung der spezifischen Umstände des Einzelfalles festzulegen, damit keine Anreize zur Durchführung von Studien geschaffen werden, die vorwiegend einen ökonomischen Hintergrund haben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

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)
S.11	<p>Anmerkung:</p> <p>Gewährleistung der Versorgung</p> <p>Das IQWiG trifft auf S. 11 der Dossierbewertung die folgende Aussage:</p> <p><i>„Allein aus der Zulassung und Markteinführung eines neuen Präparats und der aus Sicht des pU damit verbundenen „Verbesserung der Versorgungssicherheit“ ist kein Zusatznutzen gegenüber bestehenden Therapiemöglichkeiten im betrachteten Anwendungsgebiet abzuleiten. Neben Turoctocog alfa befinden sich bereits eine Reihe aus Humanplasma wie auch rekombinant gewonnener Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate von unterschiedlichen Herstellern auf dem deutschen Markt [4-7,9-18].“</i></p> <p>Der BFSH ist der Auffassung, dass die Herstellung von Faktor VIII-Präparaten auf eine möglichst breite Basis zu stellen ist und zusätzliche Produktionslinien eine diesbezügliche Verbesserung für die Versorgung mit Faktor VIII-Präparaten bedeuten. Die in den letzten Jahren erfreulich zuverlässige Faktor VIII-Versorgung von Patienten mit Hämophilie A in Deutschland darf nicht darüber hinwegtäuschen, dass Versorgungsengpässe jederzeit auftreten können.</p>	<p>Allein aus der Zulassung und Markteinführung eines neuen Präparats und einer damit nach Aussage des pharmazeutischen Unternehmers verbundenen „Verbesserung der Versorgungssicherheit“ ist kein Zusatznutzen abzuleiten, da sich eine solche Verbesserung nicht aus einem Wirkstoff-spezifischen Vorteil des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber den bestehenden Therapiemöglichkeiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt.</p>

Stellungnehmer: Bündnis zur Förderung der Sicherheit von Hämophilen (BFSH e.V.)

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)
	<p>Zu Lieferengpässen kam es beispielsweise in den Jahren 2011 und 2012 in Italien, nachdem die dortige Zulassungsbehörde die Verwendung bestimmter Faktor VIII-Chargen aufgrund von Risiken bzgl. einer Infektionsübertragung verboten hatte [2]. Auch das Auftreten der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK) ist ein Beispiel für unvorhergesehene Ereignisse, die potentiell weitreichende Folgen für die Versorgung von Patienten mit Hämophilie A haben [3]. Die Liste von weiteren, im Laufe der Jahre neu entdeckten viralen und nicht-viralen Pathogenen, die durch Blut übertragen werden können, ist lang. Beispiele sind [2]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chikungunya-Virus - Hepatitis C-Virus - HIV - Humanes T-Zell lymphotropes Virus Typ I - West-Nil-Virus - Mit SARS (schweres akutes respiratorisches Syndrom) assoziiertes Corona-Virus <p>Außerdem kann das Hepatitis-E-Virus (HEV) für die Blutsicherheit relevant sein [4].</p> <p>Prinzipiell ist davon auszugehen, dass derzeit weder mit rekombinanten noch mit plasmatischen Präparaten allein der weltweite Bedarf an Faktor VIII gedeckt werden kann [5]. Für Deutschland wurde dies bezüglich rekombinanter Faktor VIII-Präparate im Jahre 2001</p>	

Stellungnehmer: Bündnis zur Förderung der Sicherheit von Hämophilen (BFSH e.V.)

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)
	<p>festgestellt [6], wobei bereits die Veranlassung der Untersuchung zu der entsprechenden Fragestellung zeigt, dass ein gravierender Lieferausfall im Bereich der aus Plasmapools hergestellten Faktor VIII-Präparate für möglich gehalten wurde. Die vom IQWiG angeführte Begründung, dass bereits eine Reihe an Faktor VIII-Präparaten verfügbar ist, greift daher zu kurz. Überschneidungen beim Produktionsprozess und bei den Herkunftsländern für die Plasmapools machen die Faktor VIII-Herstellung anfälliger für einen Versorgungsengpass als es bei alleiniger Betrachtung der Anzahl bereits verfügbarer Präparate den Anschein hat.</p> <p>Da jederzeit Engpässe in Teilbereichen der Versorgung mit Faktor VIII-Präparaten im Bereich des Möglichen liegen, sieht es der BFSH als einen wichtigen Beitrag zur Versorgungssicherheit an, wenn neue, von anderen Faktor VIII-Präparaten unabhängige Produktionslinien aufgebaut werden. Ein Zusatznutzen mit lediglich bei entsprechenden Versorgungsengpässen zutage tretenden patientenrelevanten Effekten auf Morbidität und Mortalität ist gegeben und nach Auffassung des BFSH ohne das Vorliegen von vergleichenden Daten anzuerkennen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Literaturverzeichnis

1. Richards M, Williams M, Chalmers E, 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. BJH 2010; 498-507
2. Di Minno G, Canaro M, Ironside JW, Navarro D, Perno CF, Tiede A, Gürtler L. Pathogen safety of long-term treatments for bleeding disorders: still relevant to current practice. Haematologica 2013; 98 (10): 1495-8.
3. Ironside JW. Variant Creutzfeldt-Jakob disease. Haemophilia 2010; 16 (Suppl. 5): 175-180.
4. Burger R, Offergeld R. Kurzprotokoll der 73. Sitzung des Arbeitskreises Blut am 27. Juni 2012.
http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/AK_Blut/Sitzungsprotokolle/Downloads/KurzProt_Sitzung73.pdf?__blob=publicationFile [Download vom 27.04.14].
5. Hermans C, Brackmann HH, Schinco P, Auerswald G. The case for wider use of recombinant factor VIII concentrates. Crit Rev Oncol Hematol. 2012 Jul;83(1):11-20.
6. Paul-Ehrlich-Institut. Bericht der Arbeitsgruppe "Gesamtstrategie Blutversorgung angesichts vCJK" 2001.
URL: http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/gesamtstrategie/gesamtstrategie-bericht-2001.pdf?__blob=publicationFile&v=1

5.8 Stellungnahme: Deutsche Hämophiliegesellschaft e.V.

Datum	05.05.2014
Stellungnahme zu	Turoctocog alfa, NovoEight®
Stellungnahme von	<i>Deutsche Hämophiliegesellschaft e.V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Hämophiliegesellschaft e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In der IQWiG Bewertung wurden aus Sicht der Deutschen Hämophiliegesellschaft patientenrelevante Punkte, wie die Versorgungssicherheit, das Restrisiko der Infektionsübertragung bei plasmatischen Produkten und die Verbesserung in den Lagerungsbedingungen nicht ausreichend berücksichtigt.	Siehe Ausführungen zu spezifischen Aspekten.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Hämophiliegesellschaft e.V.

<p>Seite 11, Zeile 3</p>	<p>Allein aus der Zulassung und Markteinführung eines neuen Präparats und der aus Sicht des pU damit verbundenen „Verbesserung der Versorgungssicherheit“ ist kein Zusatznutzen gegenüber bestehenden Therapiemöglichkeiten im betrachteten Anwendungsgebiet abzuleiten. Neben Turoctocog alfa befinden sich bereits eine Reihe aus Humanplasma wie auch rekombinant gewonnener Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate von unterschiedlichen Herstellern auf dem deutschen Markt [4-7,9-18].</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Anmerkung: Es ist nicht auszuschließen, dass die plasmatischen Gerinnungsfaktoren aufgrund eines sich neuentwickelnden hoch pathogenen, nicht umhüllten Virus vom Markt genommen werden müssen, da bis jetzt nicht umhüllte Modelviren, wie z.B. Parvo-Virus B19, nur unzureichend eliminiert werden können.</p> <p>Zitat Fachinformation Octanate® (1):</p> <p><i>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i></p> <p>.....</p> <p><i>Zu den Standardmaßnahmen zur Verhinderung von Infektionen infolge der Verwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Medikamenten zählen die Auswahl der Spender, Untersuchung der einzelnen Spenden und Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker sowie wirksame Produktionsschritte zur Inaktivierung/Entfernung von Viren. Dennoch kann bei der Verabreichung von Medikamenten, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt wurden, die Möglichkeit von Infektionskrankheiten durch die Übertragung von Infektionserregern</i></p>	

Stellungnehmer: Deutsche Hämophiliegesellschaft e.V.

<p>Seite 11, Zeile 3</p>	<p>Allein aus der Zulassung und Markteinführung eines neuen Präparats und der aus Sicht des pU damit verbundenen „Verbesserung der Versorgungssicherheit“ ist kein Zusatznutzen gegenüber bestehenden Therapiemöglichkeiten im betrachteten Anwendungsgebiet abzuleiten. Neben Turoctocog alfa befinden sich bereits eine Reihe aus Humanplasma wie auch rekombinant gewonnener Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate von unterschiedlichen Herstellern auf dem deutschen Markt [4-7,9-18].</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p><i>nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bisher unbekannte oder neu auftretende Viren und andere Krankheitserreger. Die ergriffenen Maßnahmen gelten als wirksam gegen umhüllte Viren wie HIV, HBV und HCV und gegen das nicht-umhüllte Virus HAV. Die Maßnahmen können bei nicht-umhüllten Viren wie Parvovirus B19 von begrenzter Wirksamkeit sein. Parvovirus-B19-Infektionen können schwerwiegende Folgen für schwangere Frauen (fetale Infektion) und für Personen mit Immundefizienz oder gesteigerter Erythropoese (z.B. hämolytische Anämie) haben. Bei Patienten, die regelmäßig/wiederholt Präparate aus menschlichem Plasma erhalten, wird grundsätzlich eine Impfung gegen Hepatitis A und B empfohlen.</i></p> <p>Sollte nur ein weiterer Fall erfolgen, in dem die neue Variante Creutzfeldt-Jacob durch Gerinnungsprodukte übertragen wird, dürfte dies dazu führen, die plasmatischen Gerinnungsprodukte von Markt zu nehmen.</p> <p>Die allgemeine Versorgungssicherheit wird durch ein neues Produkt</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Hämophiliegesellschaft e.V.

<p>Seite 11, Zeile 3</p>	<p>Allein aus der Zulassung und Markteinführung eines neuen Präparats und der aus Sicht des pU damit verbundenen „Verbesserung der Versorgungssicherheit“ ist kein Zusatznutzen gegenüber bestehenden Therapiemöglichkeiten im betrachteten Anwendungsgebiet abzuleiten. Neben Turoctocog alfa befinden sich bereits eine Reihe aus Humanplasma wie auch rekombinant gewonnener Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate von unterschiedlichen Herstellern auf dem deutschen Markt [4-7,9-18].</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>erhöht, auch wenn weitere rekombinante Gerinnungsfaktoren im Markt sind, da, nach dem Schließen einer Produktionsanlage 1999, eine Versorgungslücke für rekombinante Produkte aufgetreten war.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Markteinführung eines rekombinanten Gerinnungsfaktors verbessert die Versorgungssicherheit für ein lebensnotwendiges Medikament. Es ergibt sich daher durch die Markteinführung ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV).</p> <p>Allein aus der Zulassung und Markteinführung eines neuen Präparats und einer damit nach Aussage des pharmazeutischen Unternehmers verbundenen „Verbesserung der Versorgungssicherheit“ ist kein Zusatznutzen abzuleiten, da sich eine solche Verbesserung nicht aus einem Wirkstoff-spezifischen Vorteil des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber den bestehenden Therapiemöglichkeiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt.</p>

<p>Seite 11, Zeile 9</p>	<p>Des Weiteren postuliert der pU einen Vorteil von Turoctocog alfa gegenüber Octocog alfa der dritten Generation aus dem Sachverhalt, dass Turoctocog alfa vorübergehend bei Temperaturen von bis zu 30 °C gelagert werden könne, gegenüber nur 25 °C bei Octocog alfa. Dieser Vorteil wirke sich insbesondere während der Sommermonate und bei Reisen in wärmere Länder aus und ermögliche daher eine „verbesserte Integration von Hämophilie-Patienten in ein normales soziales Leben“. Dass die Integration von Hämophilie-Patienten in ein normales soziales Leben ein wesentliches Behandlungsziel darstellt, wird nicht bestritten. Um aber einen solchen vom pU postulierten Vorteil gegenüber der Vergleichstherapie sicher einordnen zu können, bedarf es zunächst vergleichender, ausreichend interpretierbarer Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, da ein Zusatznutzen in den Aspekten Morbidität (wie Blutungen) oder gesundheitsbezogener Lebensqualität aufgrund der um 5 °C unterschiedlichen Lagerungsfähigkeit nicht auf der Hand liegt. Der pU legt jedoch gar keine vergleichenden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor.</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Lagerung eines Medikamentes auch bei höheren Temperaturen ist aus unserer Sicht als Vorteil der Evidenzstufe V anzusehen. Der Evidenzlevel V verlangt keine vergleichenden Daten, was in diesem Fall auch schwer möglich sein wird. Es ist aber offensichtlich, dass ein Medikament mit höherer Temperaturstabilität, welches außer Haus mitgeführt werden soll, da es im Falle einer Blutung so schnell als möglich gespritzt werden muss, einen Zusatznutzen bietet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Des Weiteren postuliert der pU einen Vorteil von Turoctocog alfa gegenüber Octocog alfa der dritten Generation aus dem Sachverhalt, dass Turoctocog alfa vorübergehend bei Temperaturen von bis</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer sieht einen Vorteil von Turoctocog alfa gegenüber Octocog alfa der dritten Generation in dem Sachverhalt, dass Turoctocog alfa vorübergehend bei Temperaturen von bis zu 30 °C gelagert werden könne, gegenüber einer Lagerungstemperatur von nur 25 °C bei Octocog alfa. Aus dieser um 5 °C unterschiedlichen Lagerungsfähigkeit ergäbe sich während der Sommermonate sowie bei Reisen in wärmere Länder eine verbesserte Teilnahme am sozialen Leben. Der pharmazeutische Unternehmer legt hierzu jedoch keine vergleichenden, ausreichend interpretierbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor.</p>

	<p>zu 30 °C gelagert werden könne, gegenüber nur 25 °C bei Octocog alfa. Dieser Vorteil wirke sich insbesondere während der Sommermonate und bei Reisen in wärmere Länder aus und ermögliche daher eine „verbesserte Integration von Hämophilie-Patienten in ein normales soziales Leben“. Dass die Integration von Hämophilie-Patienten in ein normales soziales Leben ein wesentliches Behandlungsziel darstellt, wird nicht bestritten, <i>daher ist aufgrund der um 5 °C unterschiedlichen Lagerungsfähigkeit ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen anzuerkennen.</i></p>	
Seite 19, Zeile 26	<p>Es ergeben sich unter Verwendung der Angaben in den Fachinformationen deutlich höhere Jahrestherapiekosten. Die tatsächlich entstehenden Kosten können dabei geringer ausfallen. Aufgrund der patientenindividuellen Variabilität in der Dosierung können diese Angaben lediglich eine Orientierung darstellen, die Versorgungsrealität eines einzelnen Patienten wird nicht abgebildet</p>	
	<p>Anmerkung: Die Verbrauchsberechnungen sind als ausgesprochen kritisch anzusehen, da patientenindividuell dosiert werden sollte.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: In der Versorgungswirklichkeit sollte patientenindividuell dosiert. Daher sind die empirischen Verbrauchsdaten nachvollziehbar und als Grundlage zur Berechnung der Jahrestherapiekosten zu verwenden.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

<p>Seite 24, Zeile 6</p>	<p>Deshalb wird hier bei den Jahrestherapiekosten neben dem zu bewertenden Arzneimittel Turoctocog alfa und dem vom pU gewählten Vergleich mit einem Präparat des Wirkstoffs Octocog alfa (Advate) zusätzlich ein besonders wirtschaftlicher Vertreter der Gruppe der Faktor-VIII-Präparate (Octanate, aus humanem Plasma hergestellt) dargestellt.</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>Das Restrisiko der Infektionsübertragung ist bei plasmatischen Produkten höher als bei rekombinanten Produkten (vgl. spezifischer Aspekt 1), somit würde gegenüber plasmatischen Produkten ein Patientenrelevanter Zusatznutzen anzuerkennen sein.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Da gegenüber einem aus Plasma gewonnenen Faktor-VIII-Präparat ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bestehen würde, wird das günstigste rekombinante Faktor VIII Präparat zur Berechnung der Jahrestherapiekosten verwandt.</p>	<p>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.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt hierzu zudem keine vergleichenden, ausreichend interpretierbaren Daten vor.</p> <p>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.</p> <p>Es wird der theoretische Jahresverbrauch an Turoctocog alfa sowie der Wirkstoffe (Faktor-VIII-Präparate) der zweckmäßigen Vergleichstherapie der zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A benötigt wird, dargestellt.</p>

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 83,4 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2009“¹ 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: 61,6 kg; 6 bis unter 12 Jahre: 32,6 kg; unter 6 Jahre: 15,1 kg.

Bei Turoctocog alfa sieht die Fachinformation 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.

Für die Präparate der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist gemäß der jeweiligen Fachinformation das Therapieschema 20 bis 40 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht. Abweichungen gibt es für die

¹ Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg); Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht; 2009; Geschlecht: männlich. URL: http://www.gbe-bund.de/oowa921-in-stall/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_FORMPROC?TARGET=&PAGE=_XWD_6&OPINDEX=1&HANDLER=_XWD_CUBE.SETPGS&DATACUBE=_XWD_34&D.000=3731&D.003=42 (letzter Zugriff: 05.06.2014).

		<p>Verbrauchsspannen für Patienten unter 6 Jahren für Advate® (20 bis 40 I.E. pro kg Körpergewicht alle 3 bis 4 Tage) sowie für Optivate® (17 bis 30 I.E. pro kg Körpergewicht bis 3-mal in der Woche).</p> <p>Da Faktor VIII-Präparate nach Rekonstitution nur maximal 24 Stunden aufbewahrt werden können, muss Verwurf berücksichtigt werden; folglich wird der Verbrauch pro Injektion abgebildet.</p> <p>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 1 668 I.E./Injektion diese zusammengesetzt aus drei Durchstechflaschen mit jeweils 1 000 I.E., 500 I.E. und 250 I.E. Faktor VIII.</p>
--	--	--

Literaturverzeichnis

(1) Fachinformation Octanate®

5.9 Stellungnahme: DGHO und GTH

Datum	6. Mai 2014
Stellungnahme zu	Turoctocog alfa
Stellungnahme von	GTH und DGHO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die Frühe Nutzenbewertung von Turoctocog alfa (NovoEight®) 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 hat sich für den Vergleich mit einem rekombinanten Faktor-VIII-Präparat der dritten Generation entschieden. Er sieht für Turoctocog alfa den Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Der IQWiG-Bericht sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an. Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Turoctocog alfa ist ein weiteres, hoch wirksames rekombinantes Faktor-VIII(FVIII)-Präparat für Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A.• Die vom G-BA festgelegten, zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen der aktuell gültigen Fassung der Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer. Die vom IQWiG getroffenen Feststellungen zur Betrachtung aller rekombinanten FVIII-Präparate als geeigneter, zweckmäßiger Vergleichstherapie entsprechen den aktuellen Anforderungen an eine effektive und sichere Hä-mophilietherapie.• In Bezug auf Patienten-relevante Endpunkte wie Mortalität, Mor-bidität oder Lebensqualität liegen keine Daten zu einer Überle-	<p>Siehe Ausführungen zu spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer:

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>genheit von Turoctocog alfa gegenüber anderen rekombinanten FVIII-Präparaten vor.</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Anforderungen der Zulassungsbehörden unterscheiden sich bei Gerinnungspräparaten erheblich von der Methodik der Nutzenbewertung. Hier ist das Erreichen einer Kongruenz erforderlich. <p>Für die langfristige Versorgung von Hämophilie A-Patienten ist die Verfügbarkeit rekombinanter FVIII-Präparate wie Turoctocog alfa aufgrund der Spender-unabhängigen Herstellung und aufgrund des geringeren Risikos der Übertragung morbiditätsträchtiger, infektiöser Erreger erforderlich.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Hämophilie A ist eine seltene, X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung 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].</p> <p>Im Jahr 2010 wurden 3.375 Patienten mit Hämophilie A an das Deutsche Hämophilie-Register gemeldet [1]. Der relative Anteil von Patienten mit schwerem Verlauf betrug 65%. 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</p>	

Stellungnehmer:

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bei Patienten mit mittelschweren oder leichten Verläufen gibt [2].</p> <p>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.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Betreuung von Patienten mit Hämophilie A hat in den letzten Jahrzehnten erhebliche Fortschritte gemacht. Meilensteine waren die Extraktion von FVIII aus humanem Plasma zur Substitution bei Blutungen, die sensitive Testung von Plasma-Präparaten auf pathogene Erreger und die Verfügbarkeit von Produkten, die als sicher bezüglich der Übertragung des humanen Immundefizienzvirus (HIV) und der Hepatitis-Viren gelten. Die Entwicklung rekombinanter FVIII-Arzneimittel stellte vor dem Hintergrund der Übertragung dieser Viruserkrankungen in den 1980er Jahren sowie angesichts regelmäßig neu auftretender infektiologischer Herausforderungen einen weiteren Meilenstein in der Entwicklung einer sicheren Hämophilietherapie dar. Sie sind heute der Therapiestandard mit der höchsten Sicherheit, der insbesondere bei zuvor unbehandelten Kindern erste Wahl ist. Die Einführung der prophylakti-</p>	

Stellungnehmer:

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schen FVIII-Substitution bei schwerer Hämophilie ab dem frühen Kindesalter war ein weiterer Meilenstein zur Entwicklung einer hochwirksamen Hämophilietherapie und ist anerkannter Therapiestandard [3]. Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie A, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung vergleichbar [4].</p> <p>Die nächsten Stufen des Fortschritts sind Entwicklung von FVIII-Präparaten mit längerer Halbwertszeit [5] und die somatische Gentherapie, z. B. durch adenoviralen Gentransfer. Letztere wurde bereits erfolgreich bei Patienten mit Hämophilie B durchgeführt, ist aber weiterhin im Stadium der experimentellen Therapie.</p> <p>Für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie A stehen in Deutschland Plasma-basierte und rekombinante FVIII-Präparate zur Verfügung. In beiden Gruppen gibt es eine breite Auswahlmöglichkeit zwischen unterschiedlichen, zugelassenen Produkten. 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.</p> <p>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.</p>	

Stellungnehmer:

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ein kritisches Problem in der Betreuung von Patienten mit Hämophilie A ist die Entwicklung von Alloantikörpern ("Hemmkörper") gegen FVIII. 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. Es gibt keine qualitativ ausreichenden Studien zur vergleichenden Abschätzung des Hemmkörper-Risikos unterschiedlicher Präparate. In einer nicht interventionellen Beobachtungsstudie erschien das Risiko bei rekombinanten FVIII-Präparaten der zweiten Generation erhöht [6], was jedoch zum Teil auf methodische Schwächen zurückgeführt wurde [7]. Das Hemmkörper-Risiko von Präparaten der dritten Generation war genauso hoch wie das Plasma-basierter Präparate (Hazard Ratio 0,96 [8]). Wegen der hohen klinischen Relevanz der FVIII-Inhibitoren ist ihr Auftreten als primärer Endpunkt von Zulassungsstudien seitens der Behörden gefordert.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Turoctocog alfa</p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung von Turoctocog alfa (NovoEight®) sind zwei einarmige Studien: GUARDIAN 1 mit 150 Patienten ≥ 12 Jahre und Guardian 2 mit 63 Patienten < 12 Jahre. Die statistische Power der Studie erlaubt eine Abschätzung des Hemmkörper-Risikos bei zuvor behandelten, bislang toleranten Patienten (sog. PTP). Gefordertes Kriterium war, dass das obere Vertrauensintervall (97,5% Konfidenzintervall) der beobachteten Rate von neuen Hemmkörpern bei diesen Patienten unterhalb von 6,8% liegt. In der GUARDIAN 1 Studie war die tatsächliche Rate 0 % (97,5% Konfidenzintervall 2,5%), womit dieses Kriterium erfüllt wurde [9]. Vergleichende Studien mit anderen FVIII-Präparaten liegen nicht vor.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Der G-BA hat die Behandlung mit Plasma-basierten oder rekombinanten FVIII-Präparaten als Vergleichstherapie festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer wählt rekombinante Präparate als Vergleichstherapie aus, beschränkt sich hierbei aber auf ein einziges Präparat der dritten Generation. Wir unterstützen das Vorgehen</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer:

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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)
	<p>des IQWiG, alle rekombinanten Präparate (Octocog alfa und Moroctocog alfa) zum Vergleich heran zu ziehen. Wenngleich keine vergleichenden Studien dieser Produkte untereinander oder im Vergleich zu Turoctocog 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.</p>	
	<p>4. 2. Patientenrelevante Endpunkte</p> <p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> - die Verhütung von Blutungen 	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer:

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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)
	<ul style="list-style-type: none">- die Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und Folgeschäden- die Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen- die Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben. <p>Da für Turoctocog 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 der einarmigen Zulassungsstudien davon aus, dass die Wirksamkeit von Turoctocog alfa mit der anderer zugelassener rekombinanter FVIII-Präparate vergleichbar ist.</p> <p>Der Ansatz des pharmazeutischen Unternehmers zu einer Verbesserung der Thermostabilität seines FVIII-Präparates unter besonderer Berücksichtigung der Auswirkungen des Klimawandels ist vielversprechend. Er bildet eine interessante Hypothese für die Durchführung randomisierter klinischer Studien in Risikoregionen im Vergleich zu als weniger thermostabil angesehenen Faktor-VIII-</p>	

Stellungnehmer:

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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)
	<p>Präparaten. Zum jetzigen Zeitpunkt ist eine Bewertung der erhöhten Thermostabilität in Bezug auf Patienten-relevante Endpunkte nicht möglich.</p> <p>Probleme bei der Verwendung von Plasma-basierten FVIII-Präparaten sind die Abhängigkeit vom Spenderaufkommen und das Risiko der Übertragung morbiditätsträchtiger, infektiöser, auch bisher unbekannter Erreger. Deshalb ist grundsätzlich in Deutschland die Verfügbarkeit rekombinanter FVIII-Präparate erforderlich. Der pharmazeutische Unternehmer führt eine höhere Versorgungssicherheit durch Verfügbarkeit eines weiteren rekombinanten FVIII-Präparats an. Dies ist im Prinzip richtig. In der Tat kam es beim vorübergehendem Ausfall der Produktion eines rekombinanten Präparats im Jahr 2001 (Kogenate, Hersteller Bayer Vital) zu kurzfristigen Versorgungsengpässen bei rekombinanten FVIII-Präparaten, die nicht vollständig durch andere rekombinante Produkte kompensiert werden konnten. Turoctocog alfa ist das erste, seit dieser Zeit zugelassene rekombinante FVIII-Präparat. Die höhere Versorgungssicherheit und Marktpluralität ist zu begrüßen, stellt per se aber keinen medizinischen Zusatznutzen dar.</p>	

Stellungnehmer:

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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)
	<p>4. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate von Alloantikörpern ist unter Turoctocog alfa sehr niedrig. Die niedrige Hemmkörpertrate in den vergleichsweise sehr großen PTP-Studien ist vielversprechend, kann aber mangels des direkten Vergleichs zu anderen Präparaten noch 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.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Rekombinante FVIII-Präparate stellen einen hoch wirksamen Therapiestandard in der Hämophilietherapie dar. Turoctocog 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 Zusatznutzen von Turoctocog alfa gegenüber den verfügbaren rekombinanten FVIII-Präparaten ist mangels Daten vergleichender Studien nicht quanti-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer:

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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)
	fizzierbar.	

Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. Auflage, Dtschl. Ärzteblatt 105:A2121, 2008.
2. Hesse J, Haschberger B, Heiden M et al.: Neue Daten aus dem Deutschen Hämophilie-register. Hämostaseologie 33 (Suppl 1):S15-S21, 2013.
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.
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.
5. Fogarty PF: Biological rationale for new drugs in the bleeding disorders pipeline. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2011:397-404, 2011.
6. 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.
7. Franchini M, Mengoli C. RODIN and the pitfalls of observational studies. Haemophilia 19:e315-6, 2013.
8. 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.
9. Lentz SR, Misgav M, Ozelo M et al.: Results from a large multinational clinical trial (guardianTM1) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in adolescent and adult patients with severe haemophilia A: safety and efficacy. Haemophilia 19:691-697, 2013.

5.10 Stellungnahme: Octapharma GmbH

Datum	25.04.2014
Stellungnahme zu	Turoctocog alfa/NovoEight®
Stellungnahme von	<i>Octapharma GmbH</i> Elisabeth-Selbert-Straße 11 40764 Langenfeld

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit Veröffentlichung der Nutzenbewertung durch das IQWiG am 15.04.2014 hat der G-BA ebenfalls sein Vorgehen zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie offengelegt [1]. Zu diesem Dokument sind folgende Punkte kritisch anzumerken:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Die durch den G-BA vorgenommene Herleitung einer möglichen zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Turoctocog alfa ist unvollständig. So sind nach dem Kriterium der Zulassung im Anwendungsgebiet weitere Präparate in die Betrachtung mit einzubeziehen. Die aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparate werden durch den G-BA auf solche Präparate beschränkt, die nicht zur Behandlung der von-Willebrand-Krankheit geeignet sind, da sie keine ausreichenden Mengen von-Willebrand-Faktor enthalten. Diese Einschränkung ist mit alleinigem Bezug auf die Zulassung nicht angezeigt, da eine Zulassung zur Behandlung der von-Willebrand-Krankheit eine gleichzeitige Zulassung der entsprechenden Faktor VIII-Präparate für die Behandlung der Hämophilie A nicht ausschließt. So sind die Präparate Haemate[®] [2], Immunate[®] [3], Wilate[®] [4] und Voncento[®] [5], die zur Behandlung der von-Willebrand-Krankheit angewendet werden können, darüber hinaus auch für die Behandlung von Hämophilie A zugelassen. In der Evidenzsynopse des G-BA finden sich die genannten Präparate nicht.2. In der Evidenzsynopse des G-BA heißt es in der Beschrei-	<p>Die Einwände wurden berücksichtigt.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich</p>

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bung der Suchstrategie: „Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.“ [1] Eine genaue Beschreibung dieser Suche wird in dem Dokument nicht dargestellt. Insofern ist nicht nachvollziehbar aus welchem Grund die „Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ der Bundesärztekammer [6] nicht gefunden, bzw. in der Synopse nicht berücksichtigt worden ist. An dieser Stelle ist es angezeigt, die besondere Relevanz der genannten Leitlinie für Deutschland hervorzuheben, da diese im Transfusionsgesetz (TFG) rechtlich verankert ist [7]. Nach §§ 12a und 18 TFG stellt die Bundesärztekammer „in Richtlinien den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik insbesondere für</p> <ol style="list-style-type: none">1. die Anwendung von Blutprodukten, einschließlich der Dokumentation der Indikation zur Anwendung von Blutprodukten und Plasmaproteinen im Sinne von § 14 Abs. 1, die Testung auf Infektionsmarker der zu behandelnden Personen anlässlich der Anwendung von Blutprodukten und die Anforderungen an die Rückstellproben,2. die Qualitätssicherung der Anwendung von Blutprodukten in den Einrichtungen der Krankenversorgung und ihre Überwachung durch die Ärzteschaft,3. die Qualifikation und die Aufgaben der im engen Zusammenhang mit der Anwendung von Blutprodukten	<p>keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tätigen Personen,</p> <p>4. den Umgang mit nicht angewendeten Blutprodukten in den Einrichtungen der Krankenversorgung fest.“ [7]</p> <p>Den Anforderungen des TFG wird die Bundesärztekammer mit der Erstellung der Querschnittsleitlinien gerecht. Die Leitlinien machen u. a. Aussagen zu Therapiezielen, empfohlenen Therapien und Dosierungen und sind damit auch für die gegebene medizinische Fragestellung relevant.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (2013): Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V; Vorgang: 2013-B-006- Turoctocog alfa, rekombinanter Faktor VIII. [Zugriff: 17.04.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-99/Information%20zur%20zVT_Turoctocog%20alpha.pdf.
2. CSL_Behring (1982): Haemate® P 250/500/1000; Fachinformation. Stand: 04/2012 [Zugriff: 26.02.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Baxter (1998): IMMUNATE STIM plus 250 I.E./500 I.E./1000 I.E. Immuno; Fachinformation. Stand: 07/2012 [Zugriff: 26.02.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Octapharma (2005): Wilate 450/900; Fachinformation. Stand: 11/2010 [Zugriff: 26.02.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. CSL_Behring (2013): Voncento 1000 I.E./2400 I.E.; Fachinformation. Stand: August 2013 [Zugriff: 21.03.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Bundesärztekammer (2008): Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. [Zugriff: 26.03.2014]. URL: http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Querschnittsleitlinie_Gesamtdokument-deutsch_07032011.pdf.
7. Bundesministerium der Justiz (2007 (letzte Änderung 2009)): Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz - TFG). [Zugriff: 25.04.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/tfg/BJNR175200998.html>.

5.11 Stellungnahme: Pfizer Pharma GmbH

Datum	6. Mai 2014
Stellungnahme zu	Turoctocog alfa / NovoEight®
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Turoctocog alfa rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A bestimmt.</p> <p>Zu dieser Entscheidung möchte die Pfizer Pharma GmbH Stellung nehmen:</p> <p>Sowohl die plasmatischen als auch die rekombinant hergestellten Faktor-VIII-Konzentrate haben sich für Hämophilie A-Patienten als sehr wirksam in der Prävention und Behandlung von Blutungen erwiesen. Allerdings gibt es deutliche Unterschiede im Rahmen der therapeutischen Sicherheit. Die therapeutische Sicherheit der verschiedenen Faktor-Konzentrate hängt unter anderem von dem potenziellen Infektionsrisiko bekannter, neuer bzw. bisher nicht bekannter Pathogene ab.</p> <p>Hier haben die aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate deutliche Nachteile, welche im folgenden Abschnitt beschrieben werden und gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse aus Sicht von Pfizer nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage kommen dürften.</p> <p><u>Pathogensicherheit:</u></p> <p>Die Sicherheit im Hinblick auf pathogene Kontaminationen von Plasmakonzentraten wurde in den späten 1980er Jahren als Folge der HIV- bzw. Hepatitis-C-infizierten Faktor-Konzentrate deutlich erhöht. Schon die Auswahl der Plasmaspender unterliegt sehr strengen Kriterien und</p>	<p>Zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde u.a. der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse 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.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer kontinuierlichen ärztlichen Überwachung. Spender aus Risikogruppen werden von der Spende ausgeschlossen. Da der nachzuweisende Erreger nicht unmittelbar nach einer Infektion des Spenders in ausreichender Konzentration vorliegt, um mit einem Erregernachweis oder dem Nachweis einer Immunantwort detektierbar zu sein (diagnostische Lücke), muss das Plasma vor der Aufbereitung einer Quarantänelagerung unterzogen werden, bis das Spenderblut nach einigen Monaten erneut auf potenzielle Erreger untersucht wird.</p> <p>Zusätzlich müssen bei der Herstellung der plasmatischen Faktor-Konzentrate mindestens zwei Virusinaktivierungs- bzw. Virusreduktionsschritte durchgeführt werden (1). Trotz all dieser Maßnahmen kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Daher hat auch die Europäische Arzneimittel Agentur (EMA) festgelegt, dass Hersteller plasmatischer Faktor-Konzentrate in der Fachinformation auf das potenzielle Risiko hinweisen müssen (2).</p> <p>Verschiedene Faktoren tragen zum Risiko der Übertragung eines pathogenen Erregers und der Entwicklung klinischer Symptome durch Blut und Blutprodukte bei. Neben der Infektiosität und Pathogenität, sowie Prävalenz und Inzidenz des Erregers, ist vor allem auch der allgemeine Gesundheitszustand des Empfängers von großer Bedeutung. So entwickeln immunkompetente Empfänger von Blut oder Blutprodukten schnell entsprechende Abwehrmechanismen gegen pathogene Erreger, so dass eine Infektion im Idealfall symptomlos verlaufen kann. Dagegen reagieren immunkomprimierte Empfänger aufgrund der eingeschränkten Immunabwehrkräfte, z.B. hervorgerufen durch eine bestehende HIV-Infektion, Organtransplantation, oder chemotherapeutisch behandelte Krebserkrankung, deutlich empfindlicher auf pathogene Erreger. Daher können Infektionen durch als normalerweise harmlos eingestufte Erreger bei diesen Empfängern einen symptomatischen und möglich-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erweise kritischen Verlauf nehmen. Zu berücksichtigen ist auch, dass die Behandlungsintensität und damit auch die Menge an verabreichtem Faktor-Konzentrat bei Patienten mit schwerer Hämophilie A relativ hoch ist, was theoretisch zu einer kumulativen Erhöhung des Infektionsrisikos durch über Blutprodukte übertragene Pathogene im Laufe des Lebens führt (3).</p> <p>Aufgrund der besseren Behandlungsmöglichkeiten ist die Lebenserwartung der Hämophilie-Patienten in den letzten Jahrzehnten deutlich gestiegen, was nunmehr mit dem Auftreten altersbedingter Begleiterkrankungen einhergeht. Auch diese Komorbiditäten können das Infektionsrisiko erhöhen.</p> <p>Die heute standardmäßig eingesetzten Methoden zur Inaktivierung infektiöser Bestandteile im Blut zielen auf lipidumhüllte Viren ab, z.B. HIV, HCV und Hepatitis B-Virus (HBV) (4, 5).</p> <p>Es bestehen jedoch weiterhin Bedenken hinsichtlich einer möglichen Übertragung anderer Pathogene, die durch die gegenwärtigen Methoden nicht zerstört werden, z. B. nicht umhüllte Viren und Prionen. Beispiele sind u.a. (3-5):</p> <ul style="list-style-type: none">• Parvovirus B19, ein Virus ohne Lipidhülle, der häufig durch aus Plasma gewonnene Gerinnungsfaktorenprodukte übertragen wird. Eine Infektion führt bei Erwachsenen in der Regel nicht zu Symptomen.• Hepatitis A ist ein Virus ohne Lipidhülle, der subklinisch verlaufende Erkrankungen verursachen kann.• Prionen, die z. B. die Creutzfeld-Jakob-Krankheit verursachen.	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusätzlich stellen neu auftretende Viren oder andere Pathogene ein nicht zu unterschätzendes Restrisiko dar. Eine entstehende Infektion ist definiert als eine Infektion, die neu nachgewiesen, neu entstanden oder medikamentenresistent ist, deren Inzidenz bei Menschen sich in den vergangenen zwei Jahrzehnten erhöht hat oder droht, sich in naher Zukunft zu erhöhen (3).</p> <p>Ein interdisziplinäres Forum aus Hämophilieexperten, Spezialisten für Infektionskrankheiten und Epidemiologen hat mehrere neu entstandene Pathogene identifiziert, die theoretisch die Sicherheit der aus Plasma gewonnenen Gerinnungsfaktorenkonzentrate in Zukunft bedrohen könnten (3).</p> <p>Dies sind u.a.:</p> <ul style="list-style-type: none">• Flaviviren, wie z.B. Dengue-Virus und japanisches Enzephalitis-Virus.• Enteroviren, wie z.B. Poliomyelitis-Viren.• Circoviren und Parvoviren, die zwar primär tierpathogen sind, aber auch zwischen den Arten wechseln können. Aus diesem Grund stellen sie eine Gefahr für aus Blut gewonnene Produkte dar.• Polyomaviren, wie z.B. JC-Virus (Humanes Polyomavirus 2) und BK-Virus (humanes Polyomavirus 1). <p>Die Inzidenz des Auftretens neuer Erreger ist besonders in den letzten Jahren angestiegen, wobei 70 Prozent durch Tiere übertragene Viren und medikamentenresistente Erreger sind (6).</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In europäischen Leitlinien (7) werden daher rekombinante Faktor-VIII-Konzentrate aufgrund der größeren Sicherheit als Mittel der Wahl für die Behandlung der Hämophilie A empfohlen.</p> <p>Weiterhin ist zurzeit ein Konzeptpapier der EMA in der Diskussion, in welchem Sicherheitsbedenken hinsichtlich des Hepatitis E-Virus bei aus Plasma gewonnenen Gerinnungsfaktorkonzentraten sowie der Effektivität der Inaktivierungsverfahren geäußert werden (8).</p> <p>Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass ein nicht zu unterschätzende potenzielles Risiko für Hämophilie-Patienten besteht, die lebenslang und somit entsprechend große Mengen an Faktor-Konzentraten infundieren. Daher hat auch die Europäische Arzneimittelzulassung (EMA) festgelegt, dass Hersteller plasmatischer Faktorkonzentrate in der Fachinformation auf dieses potenzielle Risiko hinweisen müssen.</p> <p>Aufgrund der hier dargestellten Ausführungen vertritt die Pfizer Pharma GmbH die Auffassung, dass ausschließlich rekombinant hergestellte Faktor-VIII-Konzentrate die geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens von Turoctocog alfa darstellen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. CHMP. Guideline on plasma-derived medicinal products. EMA/CHMP/BWP/706271/2010 2011.
2. CHMP. Guideline on the warning on transmissible agents in summary of product characteristics (SmPCs) and package leaflets for plasma-derived medicinal products. EMA/CHMP/BWP/360642/2010 rev 1 2011.
3. Ludlam CA, Powderly WG, Bozzette S, Diamond M, Koerper MA, Kulkarni R, et al. Clinical perspectives of emerging pathogens in bleeding disorders. *The Lancet*. 2006;367(9506):252-61.
4. Bolton-Maggs PHB, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *The Lancet*. 2003;361(9371):1801-9.
5. Key NS, Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. *The Lancet*. 2007;370(9585):439-48.
6. Bean AG, Baker ML, Stewart CR, Cowled C, Deffrasnes C, Wang LF, et al. Studying immunity to zoonotic diseases in the natural host - keeping it real. *Nature reviews Immunology*. 2013;13(12):851-61.
7. Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2008;14(4):671-84.
8. BWP. Concept paper on viral safety of plasma-derived medicinal products with respect to hepatitis E virus. EMA/CHMP/BWP/78086/2014. 2014.

5.12 Stellungnahme: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.05.2014
Stellungnahme zu	Turoctocog alfa/NovoEight®
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios, Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte am 15.04.2014 die vom IQWiG durchgeführte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Turoctocog alfa (NovoEight®) von Novo Nordisk Pharma GmbH. Darin stuft das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt ein, da seiner Auffassung nach vom Hersteller keine relevanten Studien im eingereichten Dossier enthalten waren.</p> <p>Turoctocog alfa ist zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (Bluterkrankheit), bei denen ein angeborener Faktor-VIII-Mangel vorliegt.</p> <p>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. Der Hersteller hatte sich dabei ausschließlich auf Octocog alfa der dritten Generation (Advate) bezogen und weitere Präparate mit dem Wirkstoff Octocog alfa nicht berücksichtigt, was vom IQWiG moniert wurde.</p> <p>Die Recherche des Herstellers hat keine vergleichenden Studien bzw. aus Sicht des IQWiG nur nicht relevante Studien (primär einarmige Zulassungsstudien) aufgefunden. Die vom Hersteller eingebrachte Argumentation hinsichtlich einer „Verbesserung der Versorgungssicherheit“ sowie einer „verbesserten Integration von Hämophilie-Patienten in ein normales soziales Leben“ durch Turoctocog alfa wird nicht vom IQWiG übernommen. Es zeigt sich erneut an diesem Fall, welche dilemmatische Herausforderungen von Herstellern auf Basis ihrer Zulassungsstudien es zu meistern</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gilt, wenn diese die formalen Anforderungen des IQWiG bzw. G-BA zwangsläufig nicht erfüllen können. Doch auch für solche Konstellationen liegt zumindest eine gewisse Evidenz aus den Zulassungsstudien vor, die nicht im Rahmen der Nutzenbewertung vollends ignoriert werden sollte, Der vfa ist der Auffassung, dass diese Evidenz aus der Zulassung genauer gesichtet und kritisch diskutiert werden sollte, um zumindest eine Aussage über das Nutzenpotenzial des Arzneimittels abzuleiten, wenn keine direkten Vergleiche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen und indirekte auch aufgrund der vorhandenen Studienlage nicht möglich erscheinen.</p> <p>Des Weiteren bezieht sich das IQWiG in seiner Bewertung auf die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate und kritisiert die ausschließliche Verwendung von Octocog alfa der dritten Generation (Advate) durch den Hersteller als nicht konform zu der vom G-BA genannten ZVT. Hierzu merkt der vfa an, dass insofern durch die G-BA Definition der ZVT die verwendete Alternative des Herstellers inkludiert wird, diese auch als solche vom IQWiG akzeptiert werden sollte. Da es sich bei der frühen Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V hinsichtlich des Zusatznutzens zumindest um ein ergebnisoffenes Verfahren handeln sollte und die finale Festsetzung der ZVT mit der Beschlussfassung des G-BA ihre Rechtsgültigkeit erlangt (siehe auch den aktuellen Fall der Änderung der ZVT nach der IQWiG Bewertung von und Anhörung der Stellungnahmen zu Dabrafenib durch den G-BA von Dacarbazin auf Vemurafenib), obliegt es</p>	

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nicht dem IQWiG, als Auftragsinstitut hierzu zu befinden. Diese Aufgabe sollte nach Auffassung des vfa ausschließlich dem rechtmäßigen Entscheidungsträger im Rahmen seiner Beschlussfassung ohne Festlegungen oder anderweitige Einflussnahme durch das Auftragsinstitut überlassen werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



Mündliche Anhörung

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

hier: Wirkstoff Turoctocog alfa

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. Mai 2014
von 11.29 Uhr bis 13.08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH:**

Herr Dr. Janssen
Herr Dr. Dr. Bassus
Frau Dr. Thiele
Herr Dr. Soblik

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

Frau Dr. Reichert
Frau Klimaschewski

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

Frau Dr. Dietze
Frau Dr. Kellermann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Biotest AG:**

Herr Rübesam
Herr Dr. Becker

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Octapharma GmbH:**

Herr Dr. Knaub
Herr Moll

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pfizer Deutschland GmbH:**

Herr Sándor von Tóth
Herr Kürschner

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 e. V. (GTH):**

Herr Dr. Tiede

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

Herr Dr. Peters

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

Herr Dr. Dintsios
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11.29 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Sehr geehrte Damen und Herren! Ich begrüße zunächst alle ganz herzlich zur zweiten Anhörung im Rahmen der 102. Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel. Ich darf mich den neu Hinzugekommenen persönlich vorstellen: Mein Name ist Johannes Vöcking. Ich bin der stellvertretende Ausschussvorsitzende. Ich vertrete heute auch ganz offiziell Herrn Hecken, der verhindert ist, die Sitzung zu leiten. Zu Ihrer Information: Ich bin ständiger Vertreter von Herrn Hecken in diesem Unterausschuss und nach der Verfahrensordnung sogenannter benannter Vertreter. Das sage ich nur, damit Ihnen dies bekannt ist.

Ich würde gerne zu Anfang, bevor ich Sie auch namentlich aufrufe, ein paar geschäftsleitende Hinweise geben. Die heutige Anhörung wird, wie üblich, protokolliert. Meine Bitte wäre, wenn Sie sich im weiteren Verlauf der Sitzung äußern, sich auch bei nur einzelnen Beiträgen jeweils kurz mit dem Namen vorzustellen und die Institution zu nennen, die Sie vertreten, damit das im Protokoll sauber auseinandergehalten werden kann, damit Beiträge nicht einer anderen Person zugeordnet werden.

Ich würde jetzt gerne die Teilnehmer der Anhörung aufrufen. Die Anwesenden des Unterausschusses sind bekannt; Sie sehen auch die Namensschilder. Die Kolleginnen und Kollegen werden sich freundlicherweise auch jeweils vorstellen. Zunächst einmal möchte ich feststellen, wer anwesend ist. Ich gehe nach meiner Liste davon aus, dass alle Benannten auch anwesend sind. Ich folge einfach formell der Reihenfolge auf der Liste, nehme hier also keine Wertung vor. Für den pharmazeutischen Unternehmer Novo Nordisk Pharma GmbH sind da Herr Dr. Janssen, Herr Dr. Bassus, Frau Dr. Thiele und Herr Dr. Soblik, für Baxter Deutschland GmbH Frau Dr. Reichert und Frau Klimaschewski, für Bayer Vital GmbH Frau Dr. Dietze und Frau Dr. Kellermann, für die Biotest AG Herr Rübesam und Herr Dr. Becker, für den BPI, den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, Herr Dr. Peters, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann – er ist uns allen sehr gut bekannt; wir haben uns auch schon begrüßt – und Herr Dr. Tiede, der mit ihm gekommen ist, für die Firma Octapharma GmbH Herr Dr. Knaub und Herr Moll, für Pfizer Deutschland GmbH Herr Sándor von Tóth und Herr Kürschner, für den vfa, den Verband Forschender Arzneimittelhersteller, die beiden Herren, die schon bei der ersten Anhörung heute anwesend waren, Herr Dr. Dintsios und Herr Dr. Rasch. Ich begrüße Sie alle herzlich.

Ich möchte gerne noch einen Hinweis geben. Ich würde gleich gern dem Hersteller das Wort zur Einleitung geben. Meine dringende Bitte an alle Anwesenden ist, dass die Stellungnahmen nicht in aller Ausführlichkeit wörtlich wiederholt und zitiert werden, sondern dass man sich auf das Wesentliche, die wesentlichen Punkte konzentriert, auf die ich gleich kurz eingehe.

Zur allgemeinen Information möchte ich formell noch einmal vortragen, wer schriftlich Stellung genommen hat: Novo Nordisk Pharma GmbH, die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, GTH, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGHO, die Deutsche Hämophiliegesellschaft e. V., das Bündnis zur Förderung der Sicherheit von Hämophilen – ich kommentiere jetzt nicht immer die Frage der Zulässigkeit –, der Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen, Baxter Deutschland, Bayer Vi-

tal, Biotest AG, Octapharma, Pfizer Pharma und dann der BPI und der vfa. Das sind diejenigen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben.

Es geht heute um den Wirkstoff Turoctocog alfa, Handelsname NovoEight®, zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Kindern und Erwachsenen mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). Ich würde jetzt, bevor ich das Wort weitergebe, noch zwei, drei Punkte nennen, um die es gehen könnte, wobei ich die hier Anwesenden aber darauf hinweise: Wir werden hier keine Entscheidung treffen, sondern die heute angesprochenen Themen werden in der nächsten Beratung besprochen. Ich will insofern etwaige dahingehende Erwartungen von vornherein zurückschrauben. Mit meinen Ausführungen will ich nur deutlich machen: Das werden sicherlich Themen sein, mit denen man sich befassen wird.

Eine Frage ist: Ist das nun wirklich ein neuer Wirkstoff oder nicht? Es gibt Informationen des PEI dazu, die vielleicht zur Sprache kommen werden.

Ein Hinweis: Es geht nicht um ein Orphan Drug, wenngleich es sich um eine seltene Erkrankung handelt. Auch das wird ein Thema sein. Die Frage ist, wie das zu bewerten ist.

Dann wird sicherlich die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Rolle spielen, ein möglicher Zusatznutzen gegenüber plasmatischen Faktor-VIII-Präparaten etc. pp.

Ganz am Ende wird es sicherlich noch einmal um die versorgungsrelevanten Endpunkte gehen: Versorgungssicherheit und Integration in ein normales soziales Leben. Die Frage ist, inwieweit das ein Thema der Lebensqualität ist.

Ganz zum Schluss – jedenfalls wurde es angesprochen – werden die Therapiekosten zur Sprache kommen. Ich glaube, die Frage kann man aber erst einmal nach hinten stellen.

Ich würde jetzt als Erstes gern Novo Nordisk die Gelegenheit geben, sich grundsätzlich zu der Thematik zu äußern. Wer von Ihnen fängt an? – Frau Dr. Thiele, ich nehme an, dass Sie beginnen. Wenn Sie wollen, haben Sie das Wort.

Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk Pharma): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Bevor ich beginne, möchte ich uns kurz vorstellen, weil Novo Nordisk ja das erste Mal vor diesem Gremium erscheint, aber, wie ich denke, sicherlich nicht das letzte Mal. Mein Name ist Katharina Thiele, ich bin seit April bei Novo Nordisk für Market Access zuständig. Zu meiner Linken sitzt Herr Dr. Soblik, der mich im Bereich Market Access unterstützt. Zu meiner Rechten sitzen Herr Dr. Janssen und Herr Dr. Bassus, die mich bei dieser Anhörung wissenschaftlich unterstützen. Wir werden selbstverständlich, wie Sie schon gesagt haben, Herr Vorsitzender, nicht noch einmal unsere gesamte Stellungnahme herunterbeten. Sie haben im Grunde schon die Punkte angerissen, die wir hier noch einmal highlighten wollen, nämlich die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie, was uns sehr am Herzen liegt, die Sicherheitsaspekte beim Einsatz rekombinanter vs. plasmatischer Faktor-VIII-Produkte und damit verbunden die Versorgungssicherheit der Hämophiliekranken in Deutschland.

Ich komme, bevor ich das Wort an meinen Kollegen Dr. Bassus übergebe, noch einmal ganz kurz auf die Wirkstoffthematik zurück. Wir haben uns in den letzten Wochen, auch basierend auf der am 30. April in diesen Räumen stattgefundenen Veranstaltung, sehr intensiv mit der Frage beschäftigt: Ist Turoctocog alfa überhaupt ein dossierpflichtiges Produkt, ja oder nein? Wir sind aus folgenden Gründen, die ich hier noch einmal kurz zusammenstelle, zu dem Schluss gekommen, dass das nicht der Fall ist.

Turoctocog alfa wird nach Injektion in den Körper durch Abspaltung einer Aminosäuresequenz in den aktivierten Faktor VIII überführt, der sozusagen auch das therapeutisch wirksame Element oder Molekül ist, der Wirkstoff, der dann die Blutstillung quasi initiiert. Genau dieser aktivierte Faktor VIII ist Bestandteil aller acht Faktoren, die bislang auf dem Markt sind und die auch weit vor Januar 2011 auf dem Markt waren. Von daher ist das aus unserer Sicht der Medizin kein unbekannter Wirkstoff; denn nur ein unbekannter Wirkstoff ist ja nach Nutzenbewertungsverordnung quasi AMNOG-pflichtig.

Wir haben uns auch noch einmal das besondere Zulassungsverfahren der EMA angeguckt und die damit zusammenhängende Richtlinie zur Clinical Investigation of recombinant and Plasma-derived Factor-VIII-Products; auch die geht ja dahin und bezieht sich darauf, dass pharmakokinetische Vergleiche als Surrogat ausdrücklich zugelassen sind und dass dann auch auf entsprechende vergleichende klinische Studien verzichtet werden kann. Es gibt also bei dieser Faktor-VIII-Zulassung ein besonderes Zulassungsverfahren, und das war ja unter anderem mit ein Diskussionsthema am 30. April hier.

Wir haben ferner von Herrn Dr. Roters während der Veranstaltung „Pharma-Recht Update“ in München – es war im April oder im März – gelernt, dass pharmakokinetische Betrachtungen vor Unterlagenschutz gehen. Das sage ich hier deswegen, da Turoctocog alfa selbstverständlich noch Unterlagenschutz hat. Trotzdem sehen wir das als einen der medizinischen Wissenschaft bekannten Faktor an.

Wir haben dann auch noch den Hinweis, dass in allen anderen Fachinformationen der am Markt befindlichen Faktor-VIII-Präparate die gleichen Indikationen und Anwendungsgebiete ausgewiesen sind.

Dies alles hat uns letztendlich dazu bewogen, zu dem Schluss zu kommen, dass dieses hier eigentlich kein neuer Wirkstoff im Sinne des AMNOG-Verfahrens ist. Ich weiß bzw. wir wissen zwar, dass das hier kein Entscheidungsfindungsgremium ist, wie Sie schon gesagt haben; wir möchten es hier aber doch noch einmal zur Sprache bringen und würden den Ausschuss bitten, das in seinen Beratungen zu berücksichtigen.

Deswegen gehe ich dann auch jetzt gleich zum nächsten Punkt über, nämlich der Wahl der zVT, und würde da gerne das Wort, wenn Sie damit einverstanden sind, Herr Vorsitzender, an Herrn Dr. Bassus übergeben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Damit wäre ich einverstanden. Nur von mir aus ein Hinweis: Das ist hier im Grunde schon das Gremium, das entscheidet. Nur die heutige Anhörung führt noch nicht gleich zu einer Entscheidung, sondern hier geht es erst einmal um Beratung. Das Gremium als solches ist dann mehr oder weniger identisch.

Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk Pharma): Dann habe ich das jetzt falsch ausgedrückt. Mir ist das klar.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich habe von mir aus eine Frage, verbunden zuvor mit dem Hinweis, dass ich von Hause aus kein Pharmakologe bin, sondern Jurist. Mir wurde zugetragen, dass es eine Stellungnahme vom PEI gibt, dass sich jedenfalls, sage ich einmal, die pharmakologische Zusammensetzung im Vergleich zu früher unterscheidet, dass dort doch etwas anders ist. Aber das sage ich bewusst aus der pharmakologischen Laiensicht.

Zu dieser Frage hätte ich gerne einmal eine Auskunft. Ich weiß nicht, Herr Janssen, ob Sie die gleich mitbeantworten können.

Herr Dr. Janssen (Novo Nordisk Pharma): Ja, gerne. – Wir haben ja zwei Moleküle, über die wir reden. Das eine ist das Faktor-VIII-Molekül, welches in der Zelle erst einmal produziert wird, dort dann ausgeschleust wird und nach dem Ausschleusen auch im Plasma vorhanden ist. Das ist auch das Faktor-VIII-Molekül, welches sozusagen dann in den Substanzen, über die wir sprechen, bzw. in den Präparaten enthalten ist. Dann wird dieser Stoff aber aktiviert, und dieser aktive Wirkstoff ist letztendlich der, der im Körper wirkt. Das Molekül, welches dieser aktivierte Faktor VIII ist, ist vom Aufbau identisch, egal, ob ich einen plasmatischen Faktor VIII spritze oder ob ich einen rekombinanten Faktor VIII spritze. Insofern stellt sich hier eben die Frage, worüber letztendlich hier die Wirkung vermittelt wird und was das wirksame Molekül ist. Und das ist der Faktor VIII:A.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. Das nehme ich erst einmal so zur Kenntnis und lasse es wirken. Das wird sicherlich noch einmal betrachtet werden. – Sie wollten aber jetzt zum Thema zVT übergehen. Bitte, Herr Bassus.

Herr Dr. Dr. Bassus (Novo Nordisk Pharma): Im Folgenden möchte ich aus Sicht von Novo Nordisk darstellen und begründen, warum als zweckmäßige Vergleichstherapie für NovoEight® nur ein rekombinantes Produkt infrage kommt. Wir sind der Meinung, dass ausgehend von den unterschiedlichen Produkteigenschaften der zwei Präparategruppen, also plasmatische und rekombinante Produkte, die plasmatischen Produkte nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommen. Unterschiedliche Produkteigenschaften wie zum Beispiel Injektionsvolumen und Erregersicherheit sind zwar noch kein genereller Grund, eine Produktgruppe als zweckmäßige Vergleichstherapie auszuschließen. Wenn diese Unterschiede jedoch dazu führen, dass bei den meisten Patienten mit Hämophilie A eine starke Präferenz bezüglich einer der beiden Präparategruppen besteht, dann ist unserer Meinung nach ein Vergleich zwischen rekombinanten und plasmatischen Produkten als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht mehr sinnvoll.

Durch eine in diesem Jahr publizierte Befragung, an der 391 Patienten der Deutschen Hämophiliegesellschaft teilgenommen haben, kann die Bedeutung der Erregersicherheit bzw. die Angst vor übertragbaren Erkrankungen bei Patienten mit Hämophilie A quantifiziert werden. Gemäß den Antworten in diesem Fragebogen sehen 48 Prozent gegenüber 16 Prozent der mit rekombinant hergestelltem Faktor VIII behandelten Patienten und 33 Prozent gegenüber 14 Prozent der mit plasmatischem Faktor VIII behandelten Patienten ein Risiko in der Behandlung mit dem jeweiligen Faktor. Das heißt, das Risiko der plasmatischen Produkte bezüglich der Erregersicherheit wurde als zwei- bis dreimal höher eingeschätzt als das Risiko der rekombinanten Produkte, und das von beiden Patientengruppen, also von denen, die ein plasmatisches Produkt bekamen, als auch von denen, die ein rekombinantes Produkt bekamen. Dies erklärt zum Teil auch, dass in einer weiteren Frage 60 Prozent der Patienten antworteten, dass sie sich für die Zukunft die Behandlung mit einem rekombinanten Produkt wünschen, und nur 10 Prozent der Befragten sagten, dass sie gerne ein plasmatisches Produkt bekommen würden. Bei 30 Prozent der Befragten war keine Präferenz für eine der beiden Präparategruppen vorhanden. Mit anderen Worten: 7 von 10 Patienten mit Hämophilie A äußern für die eigene Therapie einen eindeutigen Wunsch hinsichtlich rekombinant oder aus

Plasma hergestelltem Faktor VIII, sodass man hier auch von einer individuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie sprechen könnte.

Welche Ursachen hat diese starke Präferenz für rekombinante Produkte? Wie sicher allen Anwesenden bekannt oder noch in Erinnerung ist, kam es in den 1980er-Jahren zur Infektion von Patienten mit Hämophilie A durch kontaminierte plasmatische Produkte mit Faktor VIII, und die Patienten infizierten sich mit HIV oder auch mit Hepatitis C. Zahlreiche dieser Patienten sind inzwischen verstorben. Noch ungefähr die Hälfte der Patienten, die damals an HIV erkrankten, leben. Diese Personen und auch Personen, die damals nicht infiziert wurden, haben natürlich miterlebt, wie ihre Bekannten oder Freunde an dieser Erkrankung verstarben, und hatten zunächst erst einmal Bedenken, weiterhin plasmatische Produkte zu nehmen.

Dann kam in den 1990er-Jahren die PCR-Technologie ins Spiel, das heißt, es wurden Methoden entwickelt, die zu einer Vermeidung der HIV- und der Hepatitis-C-Infektion geeignet waren, und die sind immer noch wirksam. Jedoch kam es dann bereits in den 1990er-Jahren, als die BSE-Problematik aufgetreten ist, zu einem weiteren Problem mit den plasmatischen Produkten. Dem Grad der erzielbaren Sicherheit bei den aus Plasma hergestellten Präparaten sind also gewisse Grenzen gesetzt. Das Risiko der Übertragung einer HIV- und Hepatitis-C-Infektion durch plasmatische Produkte in den 80er-Jahren und das Auftreten der BSE-Problematik circa 10 Jahre später bewirkte, dass ein Großteil der Patienten mit Hämophilie A keine Therapie mit aus Plasma hergestellten Faktor-VIII-Präparaten wünscht bzw. akzeptiert, da sie befürchten, dass es erneut zu einer Infektion mit einer durch einen Spender übertragenen Erkrankung kommen könnte, auch wenn wegen der ausgesprochenen Zulassung durch das PEI aktuell die plasmatischen Produkte als sicher zu gelten haben; das möchten wir also nicht infrage stellen.

Novo Nordisk möchte aber an dieser Stelle ausdrücklich darauf hinweisen, dass bei der Auswahl der Faktorenprodukte auch die Patientenpräferenz zu beachten ist und sie eine große Rolle bei der Auswahl im Gespräch mit dem Arzt spielt. Die Besonderheit der Faktor-VIII-Therapie liegt darin, dass der Anteil der Patienten, bei denen beide Faktor-VIII-Präparategruppen infrage kommen, auf Basis der beschriebenen Patientenpräferenz nur bei etwa 30 Prozent liegt. Das heißt, der Patient und dessen Angehörige sind nach Aufklärung durch den Arzt maßgeblich an der Wahl des plasmatischen oder rekombinanten Faktors beteiligt; der Arzt ist damit nicht mehr frei in der Auswahl des Arzneimittels und hat auch aus ethischen Gründen die Wahl des oder der Betroffenen bezüglich des Faktorenkonzentrats zu respektieren. Daher ist Novo Nordisk der Meinung, dass als zweckmäßige Vergleichstherapie für das rekombinante Produkt NovoEight® nur rekombinante Produkte geeignet sind.

Ein weiterer Punkt, weshalb plasmatische Produkte keine zweckmäßige Vergleichstherapie für Turoctocog alfa darstellen, ergibt sich aus den Unterschieden in der Erregersicherheit, wenn man diese rein wissenschaftlich betrachtet. Wenngleich der G-BA die Frage eines hieraus resultierenden patientenrelevanten Zusatznutzens für rekombinante Faktor-VIII-Produkte noch nicht untersucht hat, so liegt ein solcher nach Auffassung von Novo Nordisk auf der Hand. Dies ergibt sich bereits aus Angaben in den Fachinformationen für aus Plasma hergestellte Faktor-VIII-Präparate, wonach trotz der getroffenen Virusabreicherungsverfahren die Möglichkeit der Übertragung von Erregern besteht, wie beispielhaft das folgende Zitat aus der Fachinformation des plasmatischen Faktor-VIII-Präparates Octanate® von Octapharma zeigt – ich zitiere –:

Dennoch kann bei der Verabreichung von Medikamenten, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt wurden, die Möglichkeit von Infektionskrankheiten durch die Übertragung von Infektionserregern nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bisher unbekannte oder neu auftretende Viren und andere Krankheitserreger.

Die ergriffenen Maßnahmen gelten als wirksam gegen umhüllte Viren wie HIV ..., HBV (Hepatitis-B-Virus) und HCV (Hepatitis-C-Virus) und gegen das nicht-umhüllte Virus HAV (Hepatitis-A-Virus).

Die Maßnahmen können bei nicht-umhüllten Viren wie Parvovirus B19 von begrenzter Wirksamkeit sein.

In ähnlicher Wortwahl findet sich dieser Satz bei allen plasmatischen Produkten, das heißt, trotz der Virusinaktivierungsverfahren, die zurzeit möglich und State of the Art sind, können die plasmatischen Produkte immer noch nicht zweifelsfrei als virussicher angesehen werden.

Zu den Risiken, welche von bereits bekannten Erregern ausgehen, kommen schwer einzuschätzende Risiken hinzu von Erregern, die entweder noch nicht bekannt sind, noch nicht entdeckt sind oder die sich vielleicht in ihrer Pathogenität verändern. In einer aktuellen Arbeit zu diesem Thema von Di Minno und Co-Autoren wurde das Infektionsrisiko für Patienten, die eine Langzeitbehandlung mit Blutprodukten benötigen, analysiert. Die Autoren stellten fest, dass trotz aller Vorsichtsmaßnahmen bei der Herstellung von Blutprodukten aus Plasma ein Risiko für die Erregerübertragung durch die Behandlung mit Blutprodukten besteht, zum Beispiel mit folgenden Viren: Parvoviren, Picornaviren, Circoviren sowie auch Prionen. An dieser Arbeit war auch Professor Gürtler beteiligt, einer der führenden Virologen in Deutschland.

Abschließend möchte ich noch ein ganz aktuelles Infektionsrisiko ansprechen, welches beispielhaft für mögliche Szenarien in der Zukunft stehen soll. Auf der Homepage der EMA wurde am 25. April 2014 das „Concept paper on viral safety of plasma-derived medicinal products with respect to hepatitis E virus“ veröffentlicht. Die in dem Concept Paper beschriebenen Maßnahmen zeigen, dass man bei neu auftretenden Viren dem Risiko einer Übertragung durch Plasmaprodukte hinterherläuft. Ein Hepatitis-E-Virus-RNA-Test für Plasmapools wird erst Anfang nächsten Jahres zur Verfügung stehen. In der Zwischenzeit besteht die Möglichkeit, dass Plasmapools mit Hepatitis E kontaminiert sind. Die EMA schreibt weiter in ihrem Concept Paper, dass nicht garantiert werden kann, dass das Hepatitis E-Virus mit den aktuell verwendeten Virusabreicherungsverfahren erfasst wird.

Die dargelegten Fakten hinsichtlich Erregersicherheit belegen nach Auffassung von Novo Nordisk hinreichend, dass plasmatische Produkte nicht als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie für NovoEight® geeignet sind, weil rekombinante Produkte gegenüber aus Plasma hergestellten Faktor-VIII-Präparaten einen Zusatznutzen hinsichtlich der Reduktion des Infektionsrisikos haben. Der Vorteil der rekombinanten Faktor-VIII-Produkte im Bereich der Erregersicherheit entspricht unserer Meinung nach dem allgemeinen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis und bedarf daher keiner weiteren Beweise durch klinische Studien.

So weit die Meinung von Novo Nordisk zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Wie in der Einleitung von Frau Thiele angesprochen, möchte nun Herr Dr. Janssen die Meinung von Novo Nordisk zum Thema Versorgungssicherheit vortragen. Wenn Sie, Herr Vorsitzender, nichts dagegen haben, würde ich Herrn Janssen das Wort übergeben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Bassus. Das, was Sie angesprochen haben, ist auch ein Aspekt, im Grunde auch ein Stück Versorgungssicherheit in

eine andere Richtung, einfach der Sicherheit des Präparates. Ich würde aber, bevor das Wort weitergeht, gerne die Frage zum Thema zVT an die DGHO, an Herrn Professor Wörmann oder Herrn Dr. Tiede – ich weiß nicht, wer etwas dazu etwas sagen kann –, übergeben. Mich würde interessieren: Wie sehen Sie neben der Patientenpräferenz das Thema zVT aus – ich nenne es einmal so – medizinisch-pharmakologischer Sichtweise?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Dafür teilen wir uns auf. Wir haben uns auch für die Stellungnahme zusammengesetzt. – Ich glaube, der eine Punkt ist: Es ist ja etwas Besonderes, was Sie hier als Verfahren haben, weil es eine riesengroße Diskrepanz zu anderen Verfahren bei neuen Medikamenten gibt, weil die Zulassungsbehörden und die Nutzenbewertung ganz unterschiedliche Anforderungen stellen. Insofern ist es schwierig, das mit anderen Verfahren zu vergleichen. Es gibt aus wissenschaftlicher Sicht keine Head-to-Head-Vergleiche. Insofern kann man nur in der Theorie arbeiten. Von unserer Seite aus würden wir zwei Dinge zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sagen.

Was zunächst Sicherheit bzw. Wirksamkeit angeht, würde man es aus Sicht der Fachgesellschaften mit plasmatischen Präparaten vergleichen können; beide müssten gleich wirksam sein. Die Daten scheinen identisch zu sein.

Zum zweiten Punkt kann Herr Tiede gleich ausführen. Ich glaube, Patienten sind nicht frei in dem, was sie fordern. Patienten kommen ganz klar mit einer präformierten Meinung auf die behandelnden Ärzte zu. Da geht es in der Tat im Moment mehr um Ängste. Aber jeder Virus, der in der Welt umherläuft, MERS oder wie immer geheißen, stellt natürlich für einen Bluter das Risiko dar, dass er ihn auch bekommt, weil der Test noch nicht da ist. Parvoviren kennen wir gerade. Insofern glaube ich, dass aus patientengerichteter und aus arztorientierter Sicht die zweckmäßige Vergleichstherapie klar in Richtung rekombinante Präparate geht. Die Patienten fordern, rekombinante zu bekommen. Da hat der Arzt wenig Spielraum. Vielleicht können wir das kurz vertiefen, damit wir den Punkt haben?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Aber das war genau der Aspekt, den ich angesprochen habe. Das Thema Patientenpräferenz wollte ich immer ausklammern. Mir ging es um das Thema der puren Medizin oder der puren Pharmakologie. Da habe ich Sie im Grunde so verstanden, dass Sie jedenfalls vom Nutzen her erst einmal nicht differenzieren würden.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Da würden wir erst einmal nicht differenzieren. Wir würden allerdings für den ersten Punkt schon denken, dass es sich um ein neues Präparat handelt, weil es nicht chemisch identisch mit den bisher auf dem Markt verfügbaren Präparaten ist. Das ist der Grund, warum in der Zulassung gerade das Thema der Alloantikörper so beachtet worden ist, nämlich ob hier neue Alloantikörper durch die veränderte Virenstruktur da sind. Ich würde vielleicht Herrn Tiede bitten, das noch ganz kurz zu kommentieren.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Herr Dr. Tiede.

Herr Dr. Tiede (GTH): Ich komme von der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung. – Zuerst vielleicht zum Aspekt rekombinant vs. plasmatisch. Mir ist in der Nutzenbewertung des IQWiG aufgefallen, dass diese Diskussion überhaupt nicht geführt wurde, weil der Auswahl des Unternehmers, nämlich sich hier mit rekombinanten Faktoren zu ver-

gleichen, im Prinzip stattgegeben wurde. Da wurde nur kritisiert, dass lediglich ein einzelnes Produkt ausgewählt wurde, ein rekombinanter Faktor, statt aller verfügbaren Faktoren. Aber das IQWiG ist überhaupt nicht weiter auf die Diskussion von Pathogensicherheit und anderen Eigenschaften im Klassenvergleich rekombinant vs. plasmatisch eingegangen. Das, denke ich, ist zuerst einmal festzuhalten.

Ansonsten ist grundsätzlich zuzustimmen, dass die Pathogensicherheit von plasmatischen Gerinnungsfaktoren selbstverständlich nicht garantiert werden kann. Der schlagende Beweis dafür sind die verfügbaren Fachinformationen, in denen – da hat Herr Bassus völlig korrekt zitiert – von Restrisiken und auch ganz konkreten Risiken bezüglich bereits bekannter Viren gesprochen wird. Wir wissen, dass Kinder, die in Nordamerika mit plasmatischen Faktorkonzentraten behandelt werden, eine höhere Parvovirus-B19-Durchseuchungsrate haben als Kinder, die mit rekombinanten Faktorkonzentraten behandelt werden. Wir wissen erst seit einiger Zeit, seit 2011, dass Patienten mit Hämophilie wesentlich höhere Durchseuchungsraten von Parvovirus 4 haben, und zwar akquiriert vor 2001. Also auch hier ist ein ganz wesentlicher Punkt, dass die wissenschaftliche Erkenntnis tatsächlich der Evolution der Erreger hinterherläuft.

Wenn mir als Arzt Patienten oder Eltern eines Babys mit Hämophilie sagen: „Angesichts dieser Information in der Fachinformation bevorzuge ich ein rekombinantes Konzentrat“, obwohl diese Diskussion selbstverständlich komplett irrelevant ist, kann ich als Arzt nicht mehr davon sprechen, dass ich eine freie Wahl zwischen diesen Therapien hätte. Deshalb würde ich hier auch den Punkt so abschließen wollen, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie für ein rekombinantes Konzentrat nur ein rekombinantes Konzentrat sein kann.

In Bezug auf die Wirkstoffdiskussion stimme ich dem Kollegen Wörmann zu, dass eine Veränderung der Polypeptidstruktur des Faktors selbstverständlich das theoretische Risiko anderer Immunreaktionen in sich bergen könnte. Die Daten für das Konzentrat hier zeigen ja gerade besonders gute Sicherheit bezüglich Inhibitoren im Vergleich zu den existierenden rekombinanten Produkten, aber es ist selbstverständlich wichtig, das zu untersuchen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Dann können Sie jetzt an dieser Stelle Ihren einleitenden Vortrag fortsetzen. Herr Janssen, Sie wollten sich zum Thema Versorgungssicherheit äußern. Sie haben das Wort. Wir kommen nachher noch zu einer Frageunde, jetzt erst einmal Ihr Beitrag, Ihr Vortrag.

Herr Dr. Janssen (Novo Nordisk Pharma): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Ich werde jetzt das Thema Versorgungssicherheit vertiefen. Man sieht auf den ersten Blick: Es sind mehr als zehn Faktor-VIII-Präparate auf dem Markt. Das erscheint sehr komfortabel, das sind sehr viele, die uns die Versorgung absichern können, wenn eines ausfallen würde.

Wenn wir uns aber das Ganze, insbesondere das Fundament des Hauses der Faktor-VIII-Versorgung, das wir hier haben, einmal genauer ansehen, dann sehen wir, dass es letztendlich zwei tragende Säulen gibt, die jeweils circa 50 Prozent – wir haben ganz genaue Daten – ausmachen: Eine Säule wird von plasmatisch hergestellten Faktor-VIII-Präparaten getragen, die andere von rekombinant hergestellten Faktor-VIII-Präparaten. Dabei steht die Säule der rekombinanten Faktor-VIII-Präparate auf unterschiedlichen Herstellungslinien, die komplett voneinander getrennt sind; das heißt, fällt dort eine Linie aus, sind die anderen auf jeden Fall noch verfügbar. Anders sieht es aus mit der Säule der plasmatisch hergestellten

Faktor-VIII-Präparate. Das Fundament dieser Säule weist stärkere Überschneidungen auf; das heißt, alle diese Faktor-VIII-Präparate sind abhängig von Spendern. Wenn wir, wie damals bei HIV, letztendlich im gesamten Spenderpool eine Problematik haben, dann betrifft das alle Faktor-VIII-Präparate, die aus Plasma hergestellt werden. Das heißt, dass es sein kann, dass mit einem Infektionserreger die gesamte Säule ins Wanken gerät und uns wegbricht. Dann wird es sehr wichtig, dass wir möglichst viele rekombinant hergestellte Faktor-VIII-Präparate mit eigenen Herstellungslinien haben, die diese Versorgung übernehmen können. Wahrscheinlich wird es dann nie möglich sein, komplett zu 100 Prozent alles zu übernehmen, aber doch einen gewissen Zusatzanteil zu schaffen, um diese Versorgung zu sichern.

Nun ist die Frage, ob es realistisch ist, dass bei den plasmatischen Präparaten etwas ausfällt. Es sind Systeme dafür eingerichtet worden, und diese Systeme greifen. Das war zum Beispiel in Italien 2011/2012 so, als es Hinweise gab, dass italienische Spender einen Infektionserreger hatten und dementsprechend Chargen zurückgerufen wurden mit dem Ergebnis, dass es fürwahr auch zu Lieferengpässen kam und ein Ausweichen auf rekombinant hergestellte Faktor-VIII-Produkte notwendig war. Da war nur Italien betroffen. Was ist, wenn das jetzt in mehreren Ländern, vielleicht sogar weltweit passiert? Dann kann es sein, dass wir an unsere Grenzen stoßen, und diese Grenzen würden dann automatisch bedeuten, dass die Säule, die bisher 50 Prozent ausgemacht hat, durch Produktionsreserven vielleicht 70 Prozent übernehmen kann. Es sollte eben doch so sein, dass wir diese Säulen der Faktor-VIII-Versorgung möglichst kräftig und unabhängig voneinander ausstatten.

Turoctocog alfa stellt also eine zusätzliche getrennte Herstellungslinie da. Nun stellt sich natürlich die Frage: Ist das dann überhaupt ein Zusatznutzen? Wir denken, dass es auf der Hand liegt, dass wir hier für diese Situation einen Zusatznutzen hätten. Das hängt natürlich davon ab, wie ausgeprägt das Ereignis ist, und von der Wahrscheinlichkeit seines Eintritts, aber die Wahrscheinlichkeit kann niemand benennen. Das ist sicherlich ein sehr seltenes Ereignis. Es kann passieren. Und dann stellt sich eben die Frage: Lässt sich das quantifizieren? Wir denken, quantifizierbar wird das nicht sein.

Wir müssen uns aber die Frage stellen, was denn dann, wenn es ausfällt, passiert. Dann würden Patienten, die mit einem plasmatisch hergestellten Faktor-VIII-Präparat auf einer Prophylaxe sind, keine Prophylaxe mehr bekommen. Wenn sie dann kein rekombinant hergestelltes Präparat bekommen, würde die Blutungsrate zunehmen. Die Blutungsrate ist zwar sehr variabel und von Patient zu Patient sehr individuell, aber man rechnet damit, dass ein typischer Patient ohne Prophylaxe ungefähr alle zwei bis vier Wochen eine Blutung hat. Bei einem Patienten mit Prophylaxe rechnet man im Schnitt mit ungefähr drei bis vier Monaten. Wie gesagt, das ist sehr individuell. Das heißt, wenn ein Patient, der Prophylaxe bekommt, diese absetzen muss, wenn er kein Präparat mehr bekommt, hat er automatisch zu einem früheren Zeitpunkt seine nächste Blutung, und damit haben wir eine erhöhte Blutungsrate, was sicherlich auch ein patientenrelevanter Endpunkt ist.

Es ist natürlich die Frage erlaubt – das ist ja auch angeklungen –, ob wir eine Studie hätten durchführen können, um das nachzuweisen. Wir haben ja die Evidenzstufe V im Nutzendossier angemerkt. Dazu muss man sagen: Eine höhere Evidenzstufe ist mit einer Studie natürlich nicht planbar; wir können ja nicht planen, dass es zum Lieferausfall kommt. Ich denke, man sollte das auch nicht provozieren; das kann man nicht machen. Insofern stehen wir vor dem Problem, dass es eigentlich unmöglich ist, eine solche Studie durchzuführen. Wir alle

hoffen ja, dass diese Situation nicht eintritt, und wollen dies auch verhindern. Nur letztendlich ist Fakt, dass hier doch ein gewisses kleines Risiko besteht.

Somit möchte ich zum Schluss kommen. Letztendlich kann ich darlegen, dass Novo Nordisk der Auffassung ist, dass ein Zusatznutzen anzuerkennen ist.

Erstens. Mit den bisher verfügbaren Faktor-VIII-Präparaten besteht ein Risiko – allerdings ist dieses gering –, dass es durch ein nicht vorhersehbares Ereignis Versorgungsengpässe geben kann, durch die zu wenig Faktor-VIII-Präparate für die Aufrechterhaltung der Prophylaxe bei allen Patienten zur Verfügung stehen.

Zweitens. Die zusätzliche Herstellungslinie mit Turoctocog alfa erhöht die Faktor-VIII-Reserven und würde dementsprechend ermöglichen, bei mehr Patienten die Prophylaxe fortzuführen.

Drittens. Die Möglichkeit zur Fortführung der Prophylaxe ist gleichbedeutend mit einer geringeren Blutungsrate, die einen patientenrelevanten Zusatznutzen darstellt.

Ich bedanke mich dafür, dass Sie unseren Ausführungen gefolgt sind. Wir stehen jetzt gerne zur Beantwortung weiterer Fragen zur Verfügung.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Janssen, schönen Dank für den Beitrag. Sie haben nach Herrn Bassus einen zweiten Aspekt – ich sage es einmal aus meiner Sicht – der Versorgungssicherheit genannt. Herr Bassus hat das Thema klinische Versorgungssicherheit genannt, also dass es da zu keinem Schaden kommt, keine Infektionen etc. Sie haben die populationsbezogene Versorgungssicherheit genannt. Das sind zwei Aspekte, mit denen sich der Ausschuss sicherlich beschäftigen wird. Aber erwarten Sie nicht, dass jetzt eine definitive Stellungnahme erfolgt. Ich erwarte auch nicht – Herr Bassus hatte einen Hinweis oder Vorwurf gegenüber dem IQWiG gemacht –, dass das IQWiG darauf reagieren wird. Denn das hier ist keine Anhörung, in der das IQWiG angehört wird, rechtlich vernommen wird. Ich will es immer freistellen, ob sich das IQWiG äußern möchte; ich erwarte aber eine solche Äußerung nicht.

Jetzt von mir aus die Frage an die hier Anwesenden: Gibt es aus der Sicht der Patientenvertretung oder aus anderer Sicht Nachfragen? – Frau Teupen von der Patientenvertretung, Sie haben das Wort.

Frau Teupen: Danke. –Sie haben ja interessante Sachen ausgeführt. Ich habe dazu eine Frage. Liegen die Unterlagen zu den Patientenpräferenzen eigentlich im Dossier vor, oder wo findet man diese Studie inklusive Fragebogen? Das war nicht ganz klar. Im Dossier findet man es auf die Schnelle nicht. Aber die Unterlagen sind eingereicht worden?

Herr Dr. Dr. Bassus (Novo Nordisk Pharma): Die wurden mit der schriftlichen Stellungnahme eingereicht. Das war eine Arbeit, die bei der GTH 2014 von Herrn Mondorf, Herrn Kalnins und einer dritten Person veröffentlicht wurde.

Frau Teupen: Inklusive Fragebogen?

Herr Dr. Dr. Bassus (Novo Nordisk Pharma): Der Fragebogen selbst nicht. Es gibt noch eine zweite Arbeit, in der genauer beschrieben wird, wie der Fragebogen aussieht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Mayer, Sie hatten sich gemeldet.

Herr Dr. Mayer: Auch ich hätte eine Frage, was die Patientenbefragung betrifft. Da haben Sie ja gesagt: Die Patienten schätzen das Infektionsrisiko bei den plasmatischen Gerinnungsfaktoren zwei- bis dreimal höher ein. Ich würde jetzt gerne von den anwesenden Stellungnehmern wissen, wie denn tatsächlich das Restrisiko der plasmatischen Gerinnungsfaktoren gegenüber den anderen ist. Es gibt eine gefühlte zwei- bis dreifach erhöhte Risikosteigerung bei den plasmatischen. Aber gibt es tatsächlich vorhandenen Evidenz dafür, dass die plasmatischen eine höhere Infektionsrate haben, aktuell, nach den heutigen Standards, nicht vor 20 Jahren oder in den 80er-Jahren, sondern jetzt? Gibt es jetzt Daten dazu, wie die jetzigen Sicherheitsvorkehrungen sind und ob die das gewährleisten?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? Herr Bassus? Mich würde interessieren, Herr Dr. Tiede, ob Sie sich danach auch dazu äußern könnten. Ich spreche Sie dann direkt an. – Herr Bassus, Sie haben zunächst das Wort.

Herr Dr. Dr. Bassus (Novo Nordisk Pharma): Im Prinzip kann die Sicherheit nicht per se bestimmt werden. Dafür müsste man eine vergleichende Studie aufsetzen, die aber aus ethischen Gründen nicht möglich ist. Das heißt, wir können nur in die Vergangenheit schauen. Das ist das, was die Studie meines Erachtens am meisten beeinflusst hat: Die Teilnehmer haben in der Vergangenheit gesehen, wie Familienangehörige oder auch Freunde verstorben sind, und das begründet diese Angst, dass dies wieder passieren könnte.

Das Weitere betrifft das, was ich im zweiten Teil meiner Ausführungen vorgestellt hatte, also dass man aufgrund der Virusinaktivierungsverfahren berechnen kann, welche Viren eine Chance haben, diese zu überleben. Wie häufig kommen die vor? Hepatitis E: 1 zu 7.000. Wie wahrscheinlich ist es, dass das in einem Poolplasma vorkommt, in dem das Plasma von mindestens 1.000 Spendern enthalten ist? – Da kann man anfangen zu rechnen. Das hat bisher noch niemand getan. Aber so würde eine generelle Abschätzung möglich sein. Man könnte fragen, wie hoch die Infektionsrate innerhalb der Bevölkerung an Infektionsquellen ist, die nicht durch die Inaktivierungsverfahren eliminiert werden. Das hört sich jetzt kompliziert an, aber das wäre ein Ansatz, der möglich wäre.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Nachfrage, Herr Mayer?

Herr Dr. Mayer: Ich meine, die Chargen der plasmatischen Gerinnungsfaktoren sind letztendlich auch dokumentationspflichtig. Gibt es da keine Möglichkeit, nachzuerfolgen, wie die Infektionsrate der mit diesen Faktoren behandelten Patienten ist? Ich denke, das ist fixiert, dokumentiert. Sicherlich werden Erhebungen gemacht, wie sich Infektionen bei diesen Patienten äußern, oder ob welche beobachtet worden sind, wahrscheinlich, denke ich, über Jahrzehnte.

Herr Dr. Dr. Bassus (Novo Nordisk Pharma): Das wird natürlich gemacht. Es gibt ja diese *Really-backs*, die zurückgestellten Proben. Nur ist es so, dass die PCR zum Beispiel für die Hepatitis E erst Ende 2014 soweit validiert sein wird, dass man sie einsetzen kann. Das heißt, wenn neue Viren auftreten, braucht die Diagnostikindustrie erst einmal eine ganze Menge Zeit, um einen Test zu validieren, der keine Falsch-Positiven oder Falsch-Negativen produziert. Das hätte ja enorme Konsequenzen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Weitere Nachfrage.

Herr Dr. Mayer: Das betrifft jetzt die zukünftigen, nicht bekannten Viren. Aber, wie gesagt, im Zeitraum zwischen den 80er-Jahren und heute sind ja auch Pathogene identifiziert worden, auch nachträglich. Letztendlich müssen Daten vorliegen, die dann retrospektiv von den 2000ern bis jetzt die Infektionsraten bei mit plasmatischen Faktoren behandelten Patienten mit mittlerweile bekannten Pathogenen aufzeigen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Bassus, Sie haben das Wort. – Ich sehe, Herr Dr. Tiede hat sich gemeldet. Meine Bitte wäre nun, dass Sie, Herr Mayer, wenn Herr Bassus geantwortet hat, Herrn Dr. Tiede eine Antwort ermöglichen. Wenn Sie dann noch eine Nachfrage haben, können Sie diese stellen. – Herr Bassus.

Herr Dr. Dr. Bassus (Novo Nordisk Pharma): Ich kann nur sagen, dass mir dazu keine Daten vorliegen. Ich gebe das Wort gerne an Herrn Tiede weiter.

Herr Dr. Tiede (GTH): Ja, wir haben einige Beispiele, wo tatsächlich erhöhte Durchseuchungsraten bei Patienten, die mit plasmatischen Gerinnungsfaktoren behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die solche Faktoren nicht bekommen haben, retrospektiv nachgewiesen wurden. Es gibt zum Beispiel die Studie der amerikanischen CDC, Center for Disease Control. Ich hatte schon erwähnt, dass die Durchseuchungsrate mit Parvovirus B19 bei Kindern, die mit plasmatischen Gerinnungsfaktoren behandelt werden, erhöht ist im Vergleich zur Rate bei Kindern, die mit rekombinanten Faktoren behandelt werden.

Insofern ist die Befürchtung einer nicht vollständigen pathogenen Sicherheit keine Emotionalität aufseiten der Patienten, sondern eine reale Größe, mit der Ärzte handeln müssen. Die britische Hämophilie-Behandler-Organisation UK CDHO hat eine klare Policy, dass alle Patienten mit Hämophilie, die neu behandelt werden, nur noch rekombinante Faktorkonzentrate bekommen. Mehrere Virologen und andere Experten schätzen zum Beispiel die Tatsache, dass wir nur drei Fälle von Blutproduktübertragung der Variante Creutzfeldt-Jakob, also BSE, hatten, als Glückfall ein. Bestimmte Umstände, die Abreicherungsraten im Herstellungsprozess und die doch nicht sehr hohe Häufigkeit im Spenderpool, haben dazu geführt, dass das nur selten nachgewiesen wurde, aber es ist klipp und klar nachgewiesen worden, dass BSE, Variante Creutzfeldt-Jakob, durch Blutprodukte übertragen wurde. Also, es gibt seltene, aber eindeutige Belege, dass auch heute noch Übertragungen von Infektionskrankheiten stattfinden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Mayer noch einmal. Aber meine Bitte wäre, auch anderen die Gelegenheit zu geben, Fragen zu stellen.

Herr Dr. Mayer: Meine vorerst letzte Frage. – Ich bin ja kein Fachmann der Infektiologie, daher wollte ich fragen: Sind Durchseuchungsrate und Infektionsrate gleichzusetzen? Also, gibt es Untersuchungen, die letztendlich erhöhte Infektionsraten zeigen, oder ist das einfach nur der Nachweis einer Durchseuchung, das heißt, ob die pathologische Relevanz da ist, dass da etwas ausbricht? Ist diese Korrelation gegeben?

Herr Dr. Tiede (DGHO): Ärzte sind aufgrund der Leitlinien nicht dazu angehalten, engmaschig bei ihren Patienten zu überprüfen, wann und wie schnell sich der serologische Infekti-

onsstatus bezüglich eines Virus geändert hat. Das müsste man sehr engmaschig tun, um das so beantworten zu können. Insofern ist in der Tat die Infektion als solche schwer beweisbar, zumal die Infektion ja auch auf anderen Wegen akquiriert werden kann. Das Einzige, was wir wissen, ist eben retrospektiv. Am Ende des Tages ist es häufiger bei den Kindern, die so behandelt wurden.

Ich muss sagen: Hier ist in meinen Augen eine Umkehr der Beweislast aus Überlegungen der Sicherheit wirklich angezeigt. Ich kann nicht sagen: Erst musst du mir beweisen, dass das wirklich durch das Produkt übertragen wurde. Dies würde ja einen Nachweis von Virus-DNA-Sequenzen usw. verlangen, was technisch im Einzelfall sehr schwierig ist. Die Ärzte wissen auch nicht, wann sich das Kind die Infektion zugezogen hat. Also hier, nur weil es nicht in allen Fällen bewiesen ist, quasi zu sagen, dass wir das Problem vollständig ignorieren, ist ärztlich nicht vertretbar, zumal es etliche Beispiele von mit DNA-Sequenz usw. klipp und klar nachgewiesenen Übertragungsfällen gibt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Dr. Tiede. – Ich habe jetzt auf der Agenda Frau Dr. Müller, Frau Dr. Nahnauer, Frau Teupen und Frau Bickel. Frau Dr. Müller, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich habe eine Frage an Sie als Unternehmer und als Hersteller. Sie haben ja argumentiert, dass Turoctocog alfa kein neuer Wirkstoff wäre, da auf die aktivierten Faktor-VIII-Präparate abgehoben und gesagt: Das ist eigentlich kein neuer Wirkstoff, weil alle Faktor-VIII-Präparate diesen aktivierten Faktor VIII im Endeffekt als aktive Substanz haben. Ist das erst einmal richtig so? Ich frage deshalb, weil wir ja nicht nur die Wirkung – es wurde allgemein gesagt, dass die Wirkung vergleichbar ist –, sondern auch andere Aspekte betrachten, wenn wir ein neues Arzneimittel bewerten. Jetzt wurde ja relativ lange darüber diskutiert – ich denke, das ist auch einhellige Meinung der Stellungnehmer –, dass es zumindest ein Restrisiko bei diesen plasmatisch hergestellten Faktor-VIII-Präparaten gibt und unter Umständen auch Nachweise auf erhöhte Durchseuchungsraten. Da gibt es ja dann doch Unterschiede im Bereich der Sicherheit, und das Arzneimittel ist ja nicht nur die Wirksubstanz, sondern alles, was appliziert wird. Daher frage ich: Können Sie vielleicht ein bisschen darauf eingehen, wie Sie vor diesem Hintergrund sagen können, dass es kein neuer Wirkstoff ist?

Herr Dr. Janssen (Novo Nordisk Pharma): Frau Müller, ich gehe gerne darauf ein. Sie sprechen etwas völlig Richtiges an, nämlich dass neben dem Wirkstoff noch viele andere Aspekte wie Erregersicherheit ein Thema sind. Nur da ist es halt so, dass es auch auf Ebene des Faktors VIII – darum ging ja die Frage, die gestellt wurde – auch Unterschiede gibt. Das heißt, wenn wir sagen, der Faktor VIII ist der Wirkstoff, bekommen wir das Thema nicht gegriffen wie auch bei dem Faktor VIIIa, der letztendlich das wirkende Molekül im Körper ist. Das hat auch seinen Sinn, dass das das wirkende Molekül im Körper sein muss. Der Körper braucht inaktive Vorstufen, um dann ganz schnell ganz viel gerinnungsaktive Substanz zur Verfügung zu stellen. Das ist die Rationale dahinter, und diese gerinnungsaktive Substanz ist eben der Faktor VIIIa. Um das noch einmal zu erklären: Faktor VIIIa ist letztendlich nur eine Abspaltung der sogenannten B-Domäne vom Faktor VIII, und dadurch wird er dann zum Faktor VIIIa.

(Zuruf: Durch eine Umlagerung!)

– Durch eine Umlagerung, ja.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Zu meiner eigenen Sicherheit würde ich Sie, Herr Professor Wörmann, gerne fragen. Ich habe Sie im Grunde anders verstanden, nämlich dass Sie sagen: Die pharmakokinetische Zusammensetzung ist im Grunde doch etwas anders. – Oder ist das meinerseits ein Missverständnis?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Zwei große Themen hatten wir bei Hämophilie in den letzten Jahren aus meiner Sicht: Zunächst die Probleme der Übertragung von Erregern; darüber haben wir hier diskutiert. Das zweite große Thema sind dann die Alloantikörper gewesen. Man hat auf einmal gemerkt, dass der Körper Antikörper gegen die Präparate gebildet hat; riesiges Thema: Große Verfahren sind eingerichtet worden, wie man diese Immunreaktion des Körpers gegen die Präparate unterdrückt. Dieses neue Präparat hier hat eine andere Aminosäure-Polypeptid-Struktur als die vorherigen. Insofern ist ja auch von der Zulassungsbehörde explizit nachgeschaut worden, wie hoch die Antikörperbildungsrate war. Die ist erfreulicherweise extrem niedrig; das macht eine hohe Sicherheit. Und das ist ein Argument, dass es nicht völlig identisch mit dem vorherigen Präparat war, auch wenn letztlich in der Zelle dasselbe dabei herauskommt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. Schönen Dank. – Auf der Agenda jetzt Frau Dr. Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer: Ich komme noch einmal auf die Frage von Herrn Mayer zurück. Also, wir haben ja ein Transfusionsgesetz; darin wird ein Hämophileregister beschrieben, wenn ich das so richtig in Erinnerung habe. Das heißt, hier muss es eigentlich auch Daten aus Deutschland geben. Die Daten aus UK und den USA sind ja schön, sie sind bekannt. Mich würde jetzt noch einmal interessieren: Welche Daten liegen Ihnen aus Deutschland vor? Das ist die erste Frage.

Die zweite Frage geht in Richtung Antikörper. Inwieweit haben Sie Unterschiede zu den rekombinanten Produkten, die schon am Markt sind, feststellen können? Welche Ausführungen können Sie dazu machen?

Herr Dr. Janssen (Novo Nordisk Pharma): Im Deutschen Hämophileregister werden Werte erfasst wie zum Beispiel, wie viel verbraucht wird. Wir wissen daher auch, wie viel Faktor VIII in Deutschland verbraucht worden ist. Weitere Informationen kann letztendlich, wie ich denke, Herr Dr. Tiede geben und eventuell mehr dazu sagen, was dieses Register bewirken kann und inzwischen bewirkt hat – wenn ich das anregen darf.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Erlauben Sie, dass die Frage an Herrn Dr. Tiede weitergeht?

Frau Dr. Nahnauer: Gerne. Wer Auskunft geben kann, soll antworten.

Herr Dr. Tiede (GTH): Die Fragen, die Sie nach Übertragungsfällen von Viruserkrankungen und anderen Infektionen stellen, werden im Deutschen Hämophileregister überhaupt nicht thematisiert. Das ist kein Bestandteil dieser Abfrage.

Die von mir genannten Studien aus Nordamerika sind übrigens auch dort nicht aus Hämophilieregistern, sondern das sind Querschnittsuntersuchungen, wo eine Zahl von Hämophiliekindern zu bestimmten Zeitpunkten untersucht wird. Das sind auch dort keine Registerdaten. Ein Register aufzusetzen ist auch schwierig angesichts der Vielfalt von möglichen Infektionserregern und auch der Herausforderung, die ja hier eben immer in der Zukunft liegt. Deshalb können wir solche Daten aus Hämophilieregistern heraus nicht liefern. Es gibt einzelne Fallpublikationen, aber keine systematischen Erfassungen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Bassus, Sie wollen ergänzen? – Okay.

Herr Dr. Dr. Bassus (Novo Nordisk Pharma): Das Problem bei den Registern ist ja, dass es nicht-interventionelle Studien sind; das heißt, wenn ich weiterführende Untersuchungen machen möchte, auch vielleicht DNA-Untersuchungen, müsste ich den Patienten anders behandeln, als wenn er nicht in der Studie wäre. Da diese Studien über 10, 20 Jahre laufen müssten, würde das dann eine klinische Studie bedeuten, wo der pharmazeutische Unternehmer für 20 Jahre das Präparat bereitstellen muss. Es macht das Ganze so kompliziert, dass in Registerstudien keine interventionellen Studien stattfinden dürfen und dass deshalb auch keine zusätzlichen Untersuchungen gemacht werden dürfen, weil ich, wenn ich zusätzlich Blut abnehmen würde, den Patienten unterschreiben lassen müsste, dass er damit einverstanden ist, dass bei ihm eine DNA-Untersuchung gemacht wird. Ich glaube, aufgrund dessen wurden diese Studien bisher so noch nicht durchgeführt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Eine ergänzende Frage von Frau Dr. Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer: Gleichwohl – da werden Sie mir ja zustimmen – kann man Kohortenstudien zwischen plasmatisch und rekombinant machen. Das ist doch kein epidemiologisches Zauberwerk.

(Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ist das ein Angebot der Kas-
sen, sich daran zu beteiligen?)

– Das ist, denke ich, wenn Sie Sicherheitsbedenken anmelden, erst einmal die Pflicht derjenigen Hersteller, die die Produkte vertreiben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, wenn Sie Wert darauf legen, dass Ihre Frage und eine entsprechende Antwort auch protokolliert werden, dann müssten Sie die Frage noch einmal wiederholen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich ziehe das zurück.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, gut. Ich glaube, das brauchen wir jetzt hier auch nicht zu klären. – Frau Nahnauer, ich teile die Einschätzung. Ich könnte mir vorstellen: Wenn dem pharmazeutischen Unternehmen diese Zahlen irgendwie präsent gewesen wären, hätte er deutlich gemacht, wie die Zahlen sind, um einfach die Verbesserung der Versorgungssicherheit zu dokumentieren. Aber da ergehe ich mich jetzt in Vermutungen. – Sie sind noch einmal dran.

Frau Dr. Nahnauer: Welche Ausführungen können Sie zur Antikörperproblematik machen? Welche Erfahrungen liegen Ihnen vor, dass bei Ihrem Produkt die Gefahr einer Antikörperbildung geringer ist als bei den anderen rekombinanten Produkten, die am Markt sind?

Herr Dr. Janssen (Novo Nordisk Pharma): Zunächst möchte ich, bevor wir darüber reden - ich denke, dass Sie Hemmkörper meinten -, kurz erläutern, was Hemmkörper eigentlich sind. Hemmkörper bedeuten, dass ein Faktor VIII, wenn ich ihn spritze, schlichtweg abgefangen wird und dann nicht mehr wirken kann. Das ist natürlich für den Patienten unangenehm, weil er dann trotz der Substitution keinen Schutz mehr hat und man gewisse Maßnahmen einleiten muss, um diesen Antikörper bzw. Hemmkörper wieder zu eliminieren. Deswegen schaut man bei neu zugelassenen Produkten dort auch sehr genau hin. Das macht man übrigens auch bei sozusagen Faktor-VIII-wirkstoffgleichen Produkten, wenn diese Produkte eine Veränderung in der Herstellung haben. Es gab bei plasmatisch hergestellten Faktoren die Erfahrung, dass sich, wenn das Herstellungsverfahren zur Virusabreicherung verändert wird, auch das Risiko für Hemmkörper verändern kann. Insofern muss man für jedes neue Produkt, sogar bei einem neuen Octocog-alfa-Präparat mit einem anderen Herstellungsverfahren, einem anderen Abreicherungsverfahren, einer anderen Hamster-Zelle oder sonstigen Zelle, wo es hergestellt wird, belegen, dass man kein erhöhtes Hemmkörperrisiko hat.

Nun zu Ihrer Frage des geringeren Hemmkörperrisikos: Wir haben in den Studien bei 214 Patienten, die untersucht wurden, keinen Hemmkörper gefunden. Es wurde ein oberes Konfidenzintervall definiert, und dieses obere Konfidenzintervall wurde auch dann in der Erwachsenenstudie deutlich unterschritten, sodass die Behörde davon ausgeht, dass es ein sicheres Produkt ist. Deswegen konnte dann auch die Zulassung erteilt werden. Die 214 Patienten übersteigen übrigens die Anzahl der Patienten, die normalerweise für die Zulassung eines Produkts gefordert werden; das heißt, wir haben dort eigentlich noch eine zusätzliche Untersuchungssicherheitsmarge, was die Anzahl der Patienten betrifft, eingebaut.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Kann man das Design, das Sie gerade genannt haben, dem Dossier entnehmen, oder wo sind die Zahlen? Ich frage das des Verständnisses wegen.

Herr Dr. Janssen (Novo Nordisk Pharma): Wir haben die Studien nicht in Modul 4 des Dossiers aufgeführt, sondern einen Anhang gebildet. In diesem Anhang zu Modul 4 sind die Zahlen enthalten, auch mit der genauen Angabe des oberen Konfidenzintervalls und der effektiv berechneten 97,5-prozentigen oberen Konfidenz.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Janssen. – Herr Bassus, Sie hatten sich eben zwischenzeitlich gemeldet. Ich weiß nicht, ob Sie noch ergänzen wollen. Dann würde ich Ihnen das Wort geben. Danach Frau Nahnauer noch einmal.

Herr Dr. Dr. Bassus (Novo Nordisk Pharma): Ergänzend zu der Hemmkörper-Problematik möchte ich noch erwähnen, dass der Faktor nur ein kleiner Spieler in diesem ganz großen System ist, ob sich ein Hemmkörper entwickelt. Ein Patient hat mehrere Risikofaktoren, die unterschiedlich stark bewertet werden. Der wichtigste Faktor ist sicherlich die Genmutation. Auch hier gibt es verschiedene Abstufungen, und Herr Oldenburg hat jetzt gerade im Mai auf der WFH in Melbourne noch einmal einen Übersichtsvortrag gehalten, in dem er alle Faktoren aufgelistet hat, die die Entstehung eines Hemmkörpers beeinflussen könnten. Da wurden

auch das Behandlungsschema genannt, die Intensität der Behandlung, das Alter des Kindes bei der ersten Gabe – da wurde ein Risikomoment genommen, als die erste Gabe vollzogen wurde, also: Hat das Kind geblutet oder hat es eine Impfung?

Es gibt also insgesamt acht oder neun Parameter, die die Entstehung eines Hemmkörpers beeinflussen können, und nur einer davon ist eben das Produkt. Wenn man das mathematisch weiterentwickelt, bedeutet das natürlich, dass man sehr große Zahlen an Patienten bräuchte. Man müsste ja Patienten, die dieselbe Mutation, dasselbe Alter haben, die zur selben Zeit zwei verschiedene Produkte bekommen haben, matchen, um feststellen zu können, dass ein Produkt dem anderen über- oder unterlegen ist. Von daher ist es nicht zu erwarten, dass man für diese sehr selten vorkommenden Hemmkörper bei zuvor behandelten Patienten in naher Zukunft eindeutige harte Daten bekommt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Nahnauer, Sie haben noch eine weitere Frage.

Frau Dr. Nahnauer: Ich fasse einmal zusammen. Sie können keine Aussage zu einem Vergleich Ihres Produktes mit anderen Produkten machen, was Hemmkörper-Hämophilie betrifft. Das habe ich dem jetzt entnommen.

Eine Frage geht noch an Herrn Tiede. Wir haben ja große Zentren in Deutschland, die mit Hämophilie umgehen – also Bonn, München usw. Gehen Sie als Gesellschaft nicht an die dort vorhandenen Daten und gucken, wie die unterschiedlichen Risiken sind?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Tiede, bevor Sie antworten, würde ich gerne Herrn Bassus noch einmal die Gelegenheit geben. Er wollte spontan, glaube ich, auf diese Zusammenfassung von Frau Dr. Nahnauer eingehen, wie im Grunde die Wertung zu erfolgen hat.

Herr Dr. Dr. Bassus (Novo Nordisk Pharma): Auf die Frage, die Sie gestellt haben, kann man es als Antwort nicht stehen lassen, dass wir uns nicht mit auf dem Markt befindlichen Produkten vergleichen können. Es ist einfach wissenschaftlich zweifelhaft, wenn wir uns mit anderen Produkten vergleichen. Die pivotalen Studien der Mitbewerber im rekombinanten Bereich wurden zum Teil unter unterschiedlichen Bedingungen gestartet. Das fängt schon damit an, ob der untere Aktivitätswert für den Faktor VIII 1 oder 2 Prozent war. Da wurden Ein- und Ausschlusskriterien, das Alter, die Dosierungsfrequenz, die Dosierungshöhe verändert. Deshalb wurde bei uns im Paul-Ehrlich-Institut – ich war dort vier Jahre und habe da klinische Prüfungen assesst – immer klar gesagt: Zwei verschiedene Studien werden nicht miteinander verglichen; die sind wie Äpfel und Birnen.

Deshalb können wir zwar sagen, wir sind mit unseren Daten mindestens genauso gut wie die Mitbewerber, in den pivotalen Studien, wenn man sich die Zahlen anguckt, sogar besser, aber das würden wir jetzt nicht als medizinisch wichtige Information ansehen, weil man generell zwei verschiedene Studien nicht vergleichen sollte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Jetzt geht es um die Antwort von Ihnen, Herr Dr. Tiede, auf die Frage von Frau Nahnauer. Zahlen, Facts, Figures. Sie haben das Wort.

Herr Dr. Tiede (GTH): Ich bin ja mehr methodisch gefragt worden, ob wir in Deutschland nicht Studien machen, um Zahlen in Erfahrung zu bringen.

Frau Dr. Nahnauer: Nein, ich hatte Sie gefragt, ob sich aus den Daten, die in den großen Hämophiliezentren vorhanden sind, keine Schlussfolgerungen hinsichtlich einer Risikobewertung ergeben. Das war die indirekte Frage; ich habe sie vielleicht nicht so klar formuliert wie jetzt.

Herr Dr. Tiede (GTH): Deutsche Zentren nehmen selbstverständlich vor allem an internationalen Projekten teil. Zu dieser Thematik des Problems: Man braucht sehr große Patientenzahlen aufgrund der vielen Einflussfaktoren, die auf das Hemmkörperrisiko wirken. Herr Bassus hat acht Faktoren genannt. Dem kann man ungefähr zustimmen, plus/minus. Von daher braucht man natürlich schon eine relativ große Zahl von Patienten, um dann auch noch sechs verschiedene Produkte angesichts der vielen anderen Einflussfaktoren untereinander vergleichen zu können.

Deutsche Zentren haben zum Beispiel kürzlich an der RODIN-Studie teilgenommen. In dieser Studie hat man in einem großen Patientenkollektiv von Kindern, die zum ersten Mal Faktor bekommen – sie haben ja das allerhöchste Risiko, bei der Erstbegegnung mit dem fremden Faktor einen solche Hemmkörper zu entwickeln –, bezüglich der Produktklassen plasmatisch vs. rekombinant keinen Unterschied gefunden. Man hat innerhalb der Klassen Unterschiede gesehen, also quasi in Subgruppenanalysen hat man gesehen, dass zum Beispiel rekombinant der zweiten Generation schlechter war als rekombinant der ersten und dritten Generation. Frühere Studien hatten gezeigt, dass auch innerhalb der plasmatischen Faktoren Unterschiede bestehen. Es ist immer die Frage, ob es wissenschaftlich korrekt ist, dann post hoc solche zu Gruppenanalysen zu machen. Aber zur Frage eines Klassenunterschiedes rekombinant vs. plasmatisch ist der Stand der Wissenschaft selbstverständlich die RODIN-Studie, die einen solchen Klassenunterschied explizit nicht zeigt.

Wichtig ist aber auch hier der Fokus auf die Patientengruppe, die zur Immunogenität eines Faktorkonzentrates eigentlich viel mehr aussagt. Wenn ich Babys nehme, wo so viele Faktoren darauf einwirken, ob das Kind einen Hemmkörper bekommt oder nicht, ist das Ergebnis immer wacklig und unsicher. Wir bräuchten riesige Studien, um da vergleichen zu können. Die viel bessere Population für die Frage, ob ein neues Faktorkonzentrat immunogen ist, ist die Patientengruppe, die seit vielen Tagen bereits behandelt wird, die sogenannten PTPs, die Previously Treated Patients. Die hatten mindestens 150 Injektionen und haben in dieser Zeit keinen Antikörper entwickelt. Das sind die toleranten. Und wir wissen aus der Vergangenheit, dass zum Beispiel Modifikationen im Herstellungsprozess einzelner Faktorkonzentrate in dieser Gruppe der PTPs ein Signal zeigten, zum Beispiel durch auf einmal erhöhte Neubildungsraten von Antikörpern. Das ist der definitive Test. Das ist deshalb auch für die EMA das entscheidende Kriterium vor der Zulassung eines solchen Produkts, ob in dieser Gruppe der PTPs die Hemmkörperrate – – Da wird eine Obergrenze festgelegt, wie viel Prozent maximal entstehen dürfen, und dann muss die Studie mit 97,5 Prozent Konfidenzintervall belegen, das sie darunter liegt, sonst wird das Produkt gar nicht zugelassen. Das ist für dieses Produkt der Fall, und das sehe ich auch als einen sehr wirksamen Mechanismus an, um die Immunogenität von neuen Faktorkonzentraten zu untersuchen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Dr. Tiede. – Frau Nahnauer, ich nehme an, das war relativ zufriedenstellend.

Frau Dr. Nahnauer: Danke, ja.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Frau Teupen, Sie hatten sich gemeldet.

Frau Teupen: Ich ziehe zurück.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Dann Frau Bickel, danach Herr Kaiser, Frau Urban und Herr Mayer.

Frau Bickel: Mich würde noch einmal interessieren, welchen Stellenwert denn die plasmatisch gewonnen Faktor-VIII-Präparate haben. Sie werden ja nach wie vor verordnet. In welchen Konstellationen setzt man diese ein?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Herr Dr. Bassus.

Herr Dr. Dr. Bassus (Novo Nordisk Pharma): Die plasmatischen Produkte sind per Gesetz zugelassen und sicher und dürfen dementsprechend verschrieben und angewandt werden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Bickel hat erneut eine Frage.

Frau Bickel: Darum ging es mir jetzt nicht; da habe ich mich missverständlich ausgedrückt. Mir ging es eigentlich um den klinischen Stellenwert. Vielleicht könnten Sie, Herr Dr. Tiede, auch noch etwas dazu sagen.

Herr Dr. Dr. Bassus (Novo Nordisk Pharma): Es gibt Produkte, die zusätzlich einen Von-Willebrand-Faktor beinhalten. Das wäre für mich jetzt eine klinische Indikation, dass ein Patient dann, wenn er beide Erkrankungen hat, sowohl eine Hämophilie A als auch einen Von-Willebrand-Faktor, ein Produkt braucht, in dem beide Moleküle vorkommen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Bickel, war das zufriedenstellend?

Frau Bickel: Nein. – Mich interessiert die Antwort von Herrn Dr. Tiede.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Weitere Antwort von Herrn Dr. Tiede.

Herr Dr. Tiede (GTH): Ihre Frage geht in eine ganz wichtige Richtung. Dass plasmatische Gerinnungsfaktoren in Deutschland ungefähr einen Anteil von 50 Prozent haben, heißt selbstverständlich nicht, dass 50 Prozent der Patienten, insbesondere der neu einzustellenden Kinder mit Hämophilie A, auf plasmatische Faktoren eingestellt werden. Dieser Anteil ist viel geringer. Die meisten Kinder, die heutzutage erstmals eingestellt werden, werden aus den bisher hier schon diskutierten Gründen auf ein rekombinantes Konzentrat eingestellt.

Der Umsatz der plasmatischen Faktorkonzentrate speist sich zu einem sehr großen Teil erstens aus älteren Patienten, die aus traditionellen Gründen gerne bei ihrem Faktorkonzentrat bleiben möchte, zweitens aus Patienten, die sogenannte Immuntoleranztherapien bekommen, also Patienten, die Hemmkörper entwickelt haben. Man behandelt diese Hemmkörper ja mit sehr, sehr großen Mengen von Faktorkonzentraten über einen langen Zeitraum. Etliche

meiner Kollegen haben den Eindruck, dass dies mit plasmatischen Faktorkonzentraten erfolgreicher verläuft als mit rekombinanten. Das ist wissenschaftlich nicht belegt. Es kann aber sein, dass da etwas dran ist, denn plasmatische Faktorkonzentrate enthalten auch andere Beiprodukte; Zytokine, Immunglobuline usw. sind da zum Beispiel zu nennen. Die dritte Gruppe, bei denen plasmatische Faktorkonzentrate eingesetzt werden, sind selbstverständlich Patienten mit Von-Willebrand-Syndrom. Die Verkaufszahlen für den deutschen Markt unterscheiden hier nicht, an welchen Patienten das gegangen ist. Wir haben sowohl Hämophilie-Patienten, die gleichzeitig ein Von-Willebrand-Syndrom haben – das ist gar nicht so selten –, und wir haben natürlich die Gruppe der echten Von-Willebrand-Patienten, die auch alle plasmatische Faktor-VIII-Produkte erhalten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Dr. Tiede. – Zusatzfrage von Frau Bickel.

Frau Bickel: Würden man denn auch umstellen von einem plasmatischen auf ein rekombinantes Präparat? Ich hatte es jetzt so wahrgenommen, dass man Kinder hauptsächlich auf rekombinante einstellt, das heißt, eigentlich müssten die plasmatischen ja mit der Zeit abnehmen, weil die älteren Patienten versterben und die nächsten Generationen nachwachsen. Aber gibt es Gründe, dass man von rekombinant auf plasmatisch und umgekehrt wechselt?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Bickel, ich gehe davon aus, die Frage ist an Herrn Dr. Tiede gerichtet?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir können es auch gemeinsam beantworten. Wir haben das in unserer Stellungnahme zitiert. Der Link findet sich in unserer Stellungnahme. Die deutschen Hämophilie-Registerdaten sind 2013 zuletzt publiziert worden. Da sieht man, dass die Rate der plasmatischen in etwa stabil bleibt und die der rekombinanten ansteigt. Ich glaube, das hat extrem mit konservativen Erfahrungen der immer schon mit plasmatischen erfolgreich behandelten Patienten zu tun. Die wechseln nicht. Wer HIV, Hepatitis C, Hepatitis B überlebt hat und plasmatisch gut behandelt wird, bleibt dabei und hat heute eine gute Lebenserwartung. Die Neuen werden auf rekombinante eingestellt. Das geht aus den Daten dort gut hervor. Der Link zu der Veröffentlichung aus 2013 findet sich in unserer Stellungnahme.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Tiede, wollen Sie noch ergänzen? – Nein. Dann haben Sie, Herr Kaiser, das Wort.

Herr Dr. Kaiser: Es sind schon einige Themen angesprochen worden. Deswegen kann es sein, dass ich mit ein paar Nachfragen auf zwei, drei Themen zurückkomme.

Eine Vorbemerkung: Es klang in der Stellungnahme von Novo Nordisk so durch, dass eine bestimmte Art und Weise der Aufbereitung von Daten nicht möglich wäre. Sie hatten eben auch erwähnt, dass Sie deswegen die Studien im Anhang dargestellt haben. Ganz grundsätzlich sieht die Dossievorlage vor, dass Sie unter „weitere Unterlagen“ weitere Unterlagen vorlegen können. Das haben Sie zum Teil auch gemacht, aber Sie haben es genau für den eigentlichen Vergleich eben nicht gemacht. Sie haben also nicht wissenschaftlich systematisch versucht, einen Vergleich zwischen Ihrem Präparat und welcher Vergleichstherapie

auch immer vorzulegen. Vielmehr haben Sie Ihre einarmigen Zulassungsstudien im Anhang dargestellt, aber keine tatsächliche Recherche und systematische Darstellung der Vergleichsstudien. Ich will das erst einmal nur darstellen, weil das vielleicht auch für andere Verfahren relevant ist, nicht dass der falsche Eindruck entsteht, das wäre aufgrund der Dossier-vorlage nicht möglich gewesen. Sie haben diesen Weg gewählt. Andere Hersteller in anderen Verfahren haben übrigens einen anderen Weg gewählt; die haben genau solche Vergleiche durchgeführt, die man dann auch bewerten konnte. Umso schwieriger ist es jetzt natürlich, nicht nur für uns in der Bewertung, sondern auch für das Gremium, Aussagen wie: „Unser Präparat ist sicher, wir haben weniger Hemmkörperbildung“, zu bewerten. Einmal wird gesagt: „Na ja, kann man die Studien wohl gar nicht vergleichen“, beim nächsten Mal aber: „Wir können auf jeden Fall sagen, dass wir mindestens gleich gut sind wie die anderen“. Das passt für mich alles nicht zusammen. Diese Aussagen kann man gar nicht abschließend bewerten, weil Sie eine systematische Aufbereitung – ich sage das noch einmal – Ihrer Daten im Vergleich zu den Daten eines Vergleichspräparates nicht vorgenommen haben. Das hätten Sie in dem Dossier machen können. Dazu sind Sie eigentlich auch aufgefordert.

Zum Punkt Versorgungssicherheit möchte ich kurz sagen: Ihre Argumentation ist nicht ganz unproblematisch, wenn Sie sagen, dass das zusätzliche Zur-Verfügung-Stellen eines Präparates per se einen Zusatznutzen darstellt. Dem haben auch andere Stellungnehmer widersprochen. Das ist jetzt aber ein anderer Punkt. Ich will auf Folgendes hinaus: Wenn Sie das neue Präparat mit einem älteren vergleichen und dann sagen, dass da ein Zusatznutzen ist, dann können Sie, wenn Sie von der anderen Richtung schauen, sagen: Damit hat das andere Präparat, das ältere, die Vergleichstherapie, einen geringeren Nutzen. Das ist ja eine Beziehung. Angenommen, jetzt kommt das nächste Faktor-VIII-Präparat und wird mit Turoctocog verglichen: Wenn das deswegen, weil es jetzt auch da ist, einen Zusatznutzen gegenüber Turoctocog hat, hieße das doch, Turoctocog alfa hätte jetzt einen geringeren Nutzen als das andere Präparat, weil plötzlich ein neues Präparat da ist, das die Versorgungssicherheit erhöht. Ich will nur auf die logische Problematik Ihrer Argumentation zum Zusatznutzen aufmerksam machen; ich teile sie nicht.

Die letzte Frage, die ich stellen möchte, geht auf das zurück, was Frau Teupen zur Patientenbefragung angesprochen hatte. Sie haben diese Patientenbefragung unabhängig davon, ob sie jetzt tatsächlich den Zusatznutzen beeinflussen kann oder nicht, in Ihrer Stellungnahme angeführt, führen dazu aber nur eine Abstract-Präsentation als Zitat an. Dadurch lässt sich eine solche Befragung natürlich überhaupt nicht beurteilen. Sie haben eben noch eine weitere Publikation erwähnt, oder Sie haben zumindest erwähnt, dass es irgendwo noch etwas gibt, wo der Fragebogen sichtbar ist. Gibt es zu dieser Patientenbefragung eine ausführliche Publikation, vielleicht sogar einen Bericht, aus dem man die Befragung tatsächlich beurteilen kann hinsichtlich dessen, wie sie durchgeführt wurde, was genau gefragt wurde, was untersucht worden ist, was geplant worden ist, oder ist Ihnen das nicht bekannt?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Janssen, bevor Sie antworten: Der erste Aspekt, den Herr Kaiser angesprochen hat, ist natürlich eine Frage der Bewertung. Ich habe mich bewusst zurückgehalten, weil Fragen der Bewertung nachfolgende Aufgaben des Ausschusses sind; er beschäftigt sich damit. Es gibt Fragen zum Verfahren, Hinweise, Behauptungen, Argumente, dann Fragen zu Beleg, Nachweis usw. usf. und dann Fragen der Bewertung. Das ist aber der zweite Verfahrensschritt. Sie können sich jetzt dazu äußern, aber ich lasse es dann einfach so im Raum stehen.

Ein anderer Punkt ist in der Tat noch einmal die Frage nach der Patientenbefragung. Das ist eine klassische Nachfrage. – Legen Sie los, Herr Janssen.

Herr Dr. Janssen (Novo Nordisk Pharma): Herr Kaiser hat da natürlich einen wichtigen Punkt angesprochen. Die Frage ist: Lässt sich das, was mit Turoctocog alfa untersucht wurde, in das Modul 4 einarbeiten? Wir haben uns das sehr intensiv angesehen. Wir sind jetzt sogar fast an dem Punkt, zu fragen – da besteht eine gewisse Verwandtschaft zu der Frage –: Ist hier eine Dossierpflicht gegeben? Ich darf kurz noch einmal erläutern, wie das hinsichtlich der Zulassungsstudien für neue Faktor-VIII-Präparate läuft. Da ist eigentlich eine ganz zentrale Studie – das kennt man bei anderen Präparaten gar nicht so –, das ist ganz simpel: Man braucht eine Pharmakokinetik-Studie im Vergleich zu einem bisherigen Präparat, in der gezeigt wird, dass die Faktor-VIII-Aktivität, die ich erreiche, gleich ist. Das heißt, ich schaffe es bereits mit einer Pharmakokinetik-Studie, weil eben davon ausgegangen wird, dass nach dem Faktor VIII die Wirkung gleich ist und dass mit einer Pharmakokinetik-Studie und der Zulassung eine ganz starke Säule entsteht. Wir haben uns dort mit Advate® verglichen. Daraufhin wurden dann nicht vergleichende Studien, um weitere Punkte der Sicherheit zu untersuchen, durchgeführt. Dazu haben wir im Dossier in Modul 4 keine Sektion gefunden, wo wir das einfügen konnten. Sie haben zu Recht gefragt: Warum haben Sie es dann nicht unter „weitere Untersuchungen“ eingefügt? – Das liegt schlichtweg daran, dass unsere Zusatznutzenkategorien, die wir angesteuert haben, eben Versorgungssicherheit und Integration in ein normales soziales Leben, nicht mit den Studien untersucht worden sind. Vielmehr waren sie nur mit Evidenzlevel V anzusteuern. Da bestand das Problem der Durchführbarkeit der Studien. Das hatten wir schon vorhin bezüglich der Versorgungssicherheit anklingen lassen. Insofern ist da wirklich so ein kleiner Link zur Frage der Dossierpflicht, ja oder nein.

Jetzt zur Frage nach der Patientenbefragung. Da merken Sie zu Recht an, dass der Abstract keine große Methodik dazu geliefert hat, sprich die exakte Beschreibung, welche Fragen genau gestellt wurden. Das liegt in der Natur der Sache. Das ist eine ganz neue Untersuchung. Sie wurde in Deutschland durchgeführt, aber es gibt noch keine Originalpublikation speziell zu dieser Befragung. Es gibt zwar zu dem Kollektiv eine Originalpublikation, aber nicht zu dieser speziellen Befragung. Das hat die Gruppe um Herrn Mondorf in *Haemophilia* 2013 publiziert. Aber zu dieser gezielten Befragung, die Sie ansprechen, haben wir bisher nur den Abstract. Das müssen wir so sehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Eine Zusatzfrage: Wann liegt etwas zu dieser Patientenbefragung vor? Wann erwarten Sie da die Finalisierung? – Herr Bassus, wollen Sie antworten?

Herr Dr. Dr. Bassus (Novo Nordisk Pharma): Da müssen wir mit Herrn Mondorf und Herrn Kalnins reden, wann sie vorhaben, eine Vollpublikation zu schreiben. Darauf haben wir keinen Einfluss. Üblicherweise wird es in den nächsten drei Monaten passieren, bevor es, einfach gesagt, niemanden mehr interessiert. Aber wir wissen nicht, wie Zeit zur Verfügung steht. Alternativ könnten natürlich Herr Mondorf oder Herr Kalnins auch beschreiben, wie genau die Befragung durchgeführt wurde. Das wäre eine Alternative.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Na gut, muss jetzt schlichtweg abgewartet werden. Okay. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Vielleicht können Sie es gar nicht beantworten: Sie haben ja diese Patientenpräferenzstudie vorhin trotzdem mit einigen Zahlen belegt. Demnach gibt es eine große Zahl von Patienten, die gerne wechseln würden. Ich bin jetzt ein bisschen verwirrt. Nach Ihrer Aussage bekommen Babys die rekombinanten Präparate und die Älteren bleiben bei ihren plasmatischen. Da muss ich fragen: Haben Sie in der Studie sehen können, dass es Unterschiede im Alter gab? Eigentlich müsste sich ja logischerweise daraus erschließen, dass die Älteren dabei bleiben, obwohl sie natürlich auch durch langjährige Erfahrung vielleicht die Gefahr viel besser kennen. Können Sie das aus dem Abstract sehen?

Herr Dr. Janssen (Novo Nordisk Pharma): Der Abstract selbst gibt das noch nicht her. Insofern müssen wir auch da auf weitere Publikationen warten. Aber Sie sprechen völlig zu Recht an, denke ich, dass hier vielleicht gewisse Unterschiede zwischen den Altersgruppen bestehen. Man muss hier auch das berücksichtigen, was Herr Dr. Tiede vorhin gesagt hat. Entscheidend ist aber, dass wir einen hohen Anteil an Patientenpräferenzen haben, der bei anderen Produkten sicherlich so nicht zu finden ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für den Hinweis. – Frau Thiele, Sie wollen ergänzen? Ich muss darauf hinweisen, dass ich auch noch andere Fragesteller auf der Agenda habe. Das wird abgearbeitet. – Frau Dr. Thiele, Ergänzung.

Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk Pharma): Ich will wirklich nur kurz ergänzen. Im Grunde ist das nur ein Beweis dafür, dass wir ganz klar feststellen wollen, dass die rekombinanten Faktoren eine Vergleichstherapie für Turoctocog alfa darstellen sollen, einfach aufgrund der Patientenpräferenzen und der Versorgungsrealität im deutschen Versorgungsalltag. Das ist alles. Wir wissen natürlich sehr genau, dass wir dazu keine statistisch signifikanten Studien haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Dr. Thiele, genau das ist der Punkt. In diesem Ausschuss geht es um Facts und Figures und darum, ob die belastbar und streng wissenschaftlich aufbereitet sind. Das ist das Thema hier. – Frau Thiele.

Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk Pharma): Ich denke, es ist wirklich so. Wir sind hier in einem besonderen Indikationsumfeld. Nicht umsonst stellen wir die Dossierpflicht infrage. Wir haben aus der Diskussion hier auch schon ganz deutlich gesehen, dass das nicht so ganz einfach ist. Darüber wurde auch am 30. April hier in diesen Räumen diskutiert. Diese Art der Produkte ins klassische AMNOG-Verfahren einzubeziehen, stellt, denke ich, eine Schwierigkeit dar. Damals, als die Studien für Turoctocog alfa durchgeführt wurden, war das Ganze auch noch nicht so anhängig; das muss man ganz klar sagen. Es ist sicherlich so, dass man sich, wenn man in 2016, 2017, 2018 einen Faktor einführt, mit ganz anderen Fragestellungen im Vorfeld und auch in einer Beratung beim G-BA auseinandersetzen wird.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): So ist es. – Herr Bassus, ergänzend.

Herr Dr. Dr. Bassus (Novo Nordisk Pharma): Ergänzend gerade noch einmal zur Patientenpräferenz. Es ist natürlich extrem schwer, etwas in Zahlen zu fassen, wenn die Ursache emotional ist. Das heißt, wenn ich einen Patienten habe, dessen Schwager oder Cousin an HIV gestorben ist, und sage, dieser Patient soll ein plasmatisches Produkt bekommen, dann kann ich nicht berechnen, mit welcher Wahrscheinlichkeit er Ja oder Nein sagt. Ich denke,

das muss man so hinnehmen. Der Patient selbst wird sich informieren, welche Vor- und Nachteile das jeweilige Produkt hat. Und wenn der Patient mit einer vorgefertigten Meinung kommt – das sagte Herr Tiede auch –, ist es fast unmöglich für den Arzt, ihn zu überreden, zu sagen: Nein, für dich ist das andere besser. – Dieser Punkt lässt sich wirklich nicht in Zahlen ausdrücken, weil jeder Mensch anders ist. Das Risiko ist verschieden. Die Verarbeitung von Verlust oder von Tod ist verschieden. Dementsprechend ist es unserer Meinung nach unmöglich, das zu quantifizieren.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich will es jetzt nicht bewerten, aber ich gebe einfach nur zu bedenken, dass wir ein reglementiertes Verfahren haben, wo der Gesetzgeber entschieden hat, wo eine Darlegungslast ist, wo eine Beweislast ist, welche Evidenz anzulegen ist etc. Wir sind insofern auch rechtsstaatlich an ganz bestimmte Kriterien gebunden. – Frau Urban, dann Herr Mayer und Frau Müller.

Frau Dr. Urban: Hat sich erledigt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Erledigt, okay. – Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ich hätte noch tausend Fragen zu dem Gesagten. Die Frage ist, ob ich zur Temperatur, Verbesserung der Lebensqualität schon etwas sagen darf oder ob das später kommt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Sie können ja mit der ersten beginnen, und dann kommen die 999 danach. Ich schaue nur ein bisschen auf die Uhr.

Herr Dr. Mayer: Nur ganz kurz. Ich habe eine Frage auch an die Kliniker, die Praktiker. Sie als pharmazeutischer Unternehmer haben ja einen Zusatznutzen bezüglich der sowohl generellen Temperaturlagerungsfähigkeit bis 30 Grad Celsius postuliert als auch bezüglich der nach Rekonstitution längeren Lagerungsfähigkeit. Meine Frage ist: Ist dies auch für die Kliniker im täglichen Leben relevant? Zum Beispiel besagt eigentlich jede Fachinformation: Wenn ein Infektionsrisiko besteht, sollte man möglichst gleich injizieren. Ist eine Verlängerung der Lagerbarkeit von drei auf vier Stunden klinisch relevant, wenn man eigentlich empfiehlt, es gleich zu injizieren? Ich komme aus der Anästhesiologie und Intensivmedizin, da wurde ich so erzogen, aufgezoogene Sachen möglichst schnell zu verbrauchen und nicht irgendwo hinzulegen. Das halte ich also für schwierig. Wie gesagt, auch bei den 30 Grad weiß ich nicht, ob das im Alltag eine Rolle spielt. Wenn eine Kühltasche mitzuführen ist, weil draußen 25, 30 Grad sind, werde ich als Patient nie genau wissen, welche Temperaturen in meiner Kühltasche im Rucksack herrschen, ob die 5 Grad höher oder niedriger sind. Als Wanderer weiß ich, dass auch 50 Grad in einem Rucksack entstehen können. Da hilft mir auch kein bei 30 Grad beständiges Präparat. Mir geht es also um die klinische Relevanz. Haben diese 5 Grad für einen Bluter im Alltag Relevanz?

Herr Dr. Janssen (Novo Nordisk Pharma): Sie sprechen völlig zu Recht an, dass man den Faktor VIII möglichst schnell injizieren sollte. Wir denken aber hier zum Beispiel an Eltern, die ihr Kind spritzen müssen. Das machen die zu Hause, und das bedeutet, dass die Eltern zusehen müssen, dass das Kind, wenn es die Prophylaxe bekommt, auch dazu bereit ist. Jetzt gelingt es beim ersten Mal nicht; man hat das Faktor-VIII-Präparat rekonstituiert, aber es gelingt im ersten Moment nicht, warum auch immer, die Vene beim Kind zu treffen, es zu

spritzen. Was machen die Eltern dann? Dann sofort erneut versuchen, dem Kind das jetzt einmal aufgezogenen Präparat zu spritzen? – Das kann so weit gehen, dass das Kind sehr unruhig wird, die Eltern mit ihm in die Klinik fahren müssen und es dann erst in der Klinik vom Arzt injiziert werden kann. Es nimmt doch den Eltern, so denken wir, einen Großteil des Druckes weg, wenn sie zumindest die Möglichkeit haben, zu warten, wenn sie von der Faktor-VIII-Stabilität her diese vier Stunden Zeit haben. Sie haben völlig recht: Mikrobiologisch kann da keine Garantie gegeben werden. Es ist aber so, dass das letztlich im Verantwortungsbereich der Eltern oder des Arztes liegt. Wenn bestimmte Aufziehbedingungen herrschten, kann das so erfolgen. Wir liefern halt Stabilitätsdaten für vier Stunden.

Zum zweiten Punkt. Es geht uns darum, zu sagen: Temperaturen zwischen 25 und 30 Grad – wir hatten, denke ich, vorgestern diese Situation – kommen schon mal vor. Wenn man dann eben keine Kühltasche im Rucksack mitnehmen muss, ist das ein Vorteil. Sie sprachen davon, dass das natürlich etwas kompliziert ist, dass man nicht weiß, wie die Bedingungen im Rucksack sind. Bei Turoctocog alfa müsste eben in diesem Bereich von 25 bis 30 Grad gar keine Kühltasche im Rucksack mitgenommen werden. Das sehen wir schon als Vorteil an. Auch wenn Innenraumtemperaturen 25 bis 30 Grad aufweisen, wenn es längere Warmperioden gibt, ist eine zusätzliche Kühlung nicht notwendig.

Zuletzt noch: Wenn im Innenraum 25 bis 30 Grad herrschen, wird man das Präparat wahrscheinlich am besten im Kühlschrank lassen, weil dort die Kühlung möglich ist. Da haben Sie dann aber das Problem, dass Sie, wenn Sie dann eine Blutung haben und das Präparat aus dem Kühlschrank nehmen, es erst einmal auf Raumtemperatur anwärmen, in der Hand halten müssen. Dadurch verlieren Sie eventuell Zeit im Vergleich zu dem Präparat, das bereits Raumtemperatur hat. Da sehen wir die Chance – wir haben keine Studien dazu; das geben wir zu –, dass in dem Moment sogar im Vergleich schneller gespritzt werden kann. Im Prinzip liegt das unserer Meinung nach auf der Hand; das kann man ja logisch nachvollziehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für die Antwort. – Kurze Nachfrage.

Herr Dr. Mayer: Ich halte es trotzdem für relativ konstruiert; das muss ich ganz ehrlich sagen. Ich hätte gerne Patienten gesprochen, ob das wirklich ein Vorteil ist. Meines Erachtens gilt ja gerade für dieses Baby-Beispiel: Ich als Kliniker würde, wenn jemand in die Klinik kommt, nachdem drei Stunden lang versucht wurde, zu infundieren, aber doch nicht getroffen wurde, dieses Präparat, von dem ich nicht weiß, wie lange es effektiv dann doch in der Wärme lag, nicht bei einem Kleinkind oder Säugling injizieren, weil ich dann einfach Angst hätte, selber vor Gericht gezogen zu werden. Ich würde dann ein neues aufziehen. Das sage ich ganz ehrlich.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Tiede, Sie hatten sich zwar gemeldet, aber ich glaube, diese Aspekte sind jetzt hinreichend vorgetragen worden. Wir drehen uns jetzt im Grunde ein bisschen im Kreis. Damit wird sich der Ausschuss beschäftigen müssen. Er muss dazu Stellung nehmen und fragen, wie weit es nur relevant ist, wie weit es entscheidungsrelevant ist. Die Antworten wird man da geben müssen. – Auf der Agenda habe ich jetzt Frau Dr. Müller und Frau Teupen. – Frau Dr. Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich möchte noch etwas zu den Ängsten der Patienten sagen, weil es hier eben thematisiert wurde. Natürlich müssen wir auf der Grundlage von Daten, die vorlie-

gen, entscheiden; das ist klar. Es ist uns aber auch sehr wohl bewusst, dass es sich hier um eine Patientengruppe handelt, bei der eine der ganz großen Katastrophen hinsichtlich Arzneimittelsicherheit im Hintergrund steht, und das oft auch noch im familiären Umfeld. Insofern hat natürlich dieses gewisse Restrisiko, was ja wohl noch recht deutlich vorhanden ist, einen gewissen Stellenwert. Wir sehen sozusagen das Umfeld und werden das auch hier entsprechend diskutieren.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das war aber jetzt weniger eine Frage, sondern im Grunde mehr eine Positionierung, oder?

Frau Dr. Chr. Müller: Das war einfach noch einmal darauf eingehend. Ich kann natürlich auch noch eine Frage stellen, ob dazu vielleicht noch einmal ein bisschen ausführlicher berichtet werden sollte. Ich finde es einfach wichtig. Das größte Versagen sozusagen ist in den letzten Jahrzehnten in diesem Bereich gewesen und hat dieses Patientenkollektiv getroffen. Ich finde es wichtig, dass in dieser Anhörung noch einmal ein, zwei Worte dazu gesagt werden. Vielleicht können Sie sich auch noch einmal dazu äußern, wie sich das verhält.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das stellt niemand in Abrede. Ich hatte dies nur nicht als Frage verstanden. Sie können sich gerne dazu äußern. – Wer möchte sich dazu äußern? – Herr Dr. Tiede, Sie hatten sich sowieso gemeldet.

Herr Dr. Tiede (GTH): Ich hatte mich eigentlich zu einem anderen Punkt gemeldet, aber ich muss hier Frau Dr. Müller völlig recht geben. Der Punkt der Infektionssicherheit ist vor dem Hintergrund der Historie und auch der Tatsache, dass die Bundesrepublik bis heute Millionen dafür aufwendet, um die HIV-Infizierten zu entschädigen, natürlich von einer ganz anderen Relevanz. Ich gebe auch Herrn Mayer recht: Auch ich als Kliniker habe in den letzten Jahren kein Problem darin gesehen, dass man die verfügbaren Konzentrate nur bis 25 Grad lagern kann und nicht auch noch vier Stunden lang nach Rekonstitution. Wir haben hier einfach kein Problem, und wir haben auch keine Daten, die uns zeigen, dass wir ein Problem hätten. Insofern kann ich jetzt auch den Zusatznutzen an diesem Punkt aus dem praktischen Aspekt nicht nachvollziehen.

Ich könnte ihn im Vergleich zu plasmatischen Konzentraten nachvollziehen, die ja ein sehr viel höheres Injektionsvolumen haben. Allerdings argumentiert der Unternehmer gar nicht in diese Richtung, weil der Vergleich im Dossier nicht angestellt wurde. Also, ein Baby mit 20 ml oder mit 2 ml zu infundieren, ist natürlich ein großer Unterschied. Aber das steht hier ja gar nicht zur Diskussion. Bezüglich der von Ihnen genannten Punkte muss ich Ihnen uneingeschränkt Recht geben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für die Ergänzung bzw. die Antworten. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Ich habe auch noch 1991 mit HIV-kranken, hämophiliekranken Kindern gearbeitet. Es war nicht schön. Aber noch einmal eine andere Frage. Herr Mayer hat den Aspekt der sozialen Integration bzw. die Lebensqualität angesprochen. Das wurde ja auch in der Stellungnahme öfter mal angerissen. Besteht da eine Verknüpfung zwischen den verbesserten Lagerbedingungen und der sozialen Integration? Verknüpfen Sie das miteinander als Konstrukt? Das ist meine Frage, weil das immer so im Raum stand.

Herr Dr. Janssen (Novo Nordisk Pharma): Die Lagerungsfähigkeit, wenn ich das richtig verstanden habe, ist mit der verbesserten Integration in ein normales Leben verknüpft. Das sehen wir schon so. Das kann man auch anhand der Lebensqualitätsfragebögen sehen. Es gibt ja für die Hämophilie ganz spezifische: den HEMO-SAT und den HAEMO-QOL. Dort existieren durchaus Fragen, die auch in diese Richtung zielen, also was den Umgang mit dem Produkt im Alltagsleben betrifft.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Teupen, Nachfrage?

Frau Teupen: Aber Daten dazu haben Sie jetzt auch keine? Das ist quasi eine logische Verknüpfung aus Ihrer Sicht?

Herr Dr. Janssen (Novo Nordisk Pharma): Das Problem der Temperaturstabilität zu untersuchen, hängt ja letztendlich von den Witterungsbedingungen ab. Da hätten wir zum Beispiel die Studie, die wir jetzt durchgeführt haben, entsprechend durchführen müssen. Das wäre aber praktisch schwierig, weil es unterschiedliche Jahreszeiten waren, als mit der Studie begonnen wurde und als die Kontrolle der Lebensqualität dann zum Ende erfolgte. Einmal war es Sommer, und zum Ende der Studie war es Winter. Wir können halt diese Witterungsbedingungen, gerade hier in Deutschland, nicht planen. Deshalb ist es auch besonders schwierig, da überhaupt etwas Vernünftiges zu machen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für die Antwort. – Herr Dintsios, Sie hatten sich gemeldet.

Herr Dr. Dintsios (vfa): Ich habe nur eine kurze Bemerkung. Bei den Patientendifferenzenerhebungen spielt die Motivation der Differenzen eigentlich keine Rolle, weil Sie von den Instrumenten her hier Differenzen erheben, aber nicht im Rückblick die Motivation, daran teilzunehmen oder Präferenzen zu artikulieren. Deswegen ist der Versuch, die Historie aufzuarbeiten, ob sie getriggert sind in ihrem Verhalten durch die HIV-Vorfälle in den 80er-Jahren oder aktuell vielleicht HIV usw. haben, in diesen Erhebungsverfahren gar nicht abbildbar.

Wichtig ist für Sie, dass Sie hier Präferenzen erheben. Ich stelle hier ungerne Fragen – kann ich als Verbandsvertreter ja normalerweise auch nicht. Aber vorhin wurden auch Babys bemüht. Ich wollte nur, wenn die Information vorliegt, weil ich das nicht zur Kenntnis habe nehmen können, fragen: Ist das eine Proxy-Befragung, oder geht es bei diesen Präferenzenerhebungen um Erwachsene, die über 18 Jahre alt sind. Das ist, glaube ich, auch für Sie relevant zu wissen, wer genau gefragt wurde, weil dann, wenn es eine Proxy-Befragung ist, es ja nicht die Babys sind, die entscheiden, sondern höchstwahrscheinlich deren Eltern.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das könnte man eigentlich erwarten. Ich bin gerade Großvater geworden. Wenn ich an meinen Enkel denke, gerade zehn Wochen alt, gehe ich nicht davon aus; denn der ist nicht gerade sehr sprachfähig in dem Alter und hat auch noch keinen Führerschein. – Herr Janssen.

Herr Dr. Janssen (Novo Nordisk Pharma): Es sind in den Befragungen schon auch Kinder dabei gewesen; man wird aber wahrscheinlich die Eltern befragen, die dann ja doch in den Entscheidungsprozess ganz entscheidend eingebunden werden, ja nach Altersklasse dann auch die Kinder mit.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, danke. – Herr Schwenzer hat sich gemeldet.

Herr Dr. Schwenzer: Ich wollte auf den Punkt Dossierpflicht zurückkommen. Sie hatten sie ja insgesamt infrage gestellt mit dem Argument, ob es sich hier überhaupt um einen neuen Wirkstoff handelt. Jetzt ist es ja unstrittig, dass die Molekülkette chemisch durchaus anders aussieht. Haben Sie denn Anhaltspunkte, zu glauben, dass der Rest, der dann als nichtwirksam abgespalten wird, überhaupt gar nichts im Verhältnis zu den anderen Wirkstoffen im Körper verursacht?

Herr Dr. Dr. Bassus (Novo Nordisk Pharma): Bisher konnte dieses kleine Peptid nicht weiter verfolgt werden. Es gibt keine Untersuchungen dazu, ob es sich irgendwo ablagert. Am wahrscheinlichsten ist, dass es durch Proteasen abgebaut wird. Das sind wenige Aminosäuren, insgesamt 21; ich würde jetzt nicht vermuten, dass von dort eine Klinik ausgeht. Aber es gibt keine mir bekannten Untersuchungen. Man müsste das ja im Tiermodell radioaktiv markieren, um zu sehen, wo nach Aktivierung das abgespaltene Fragment im Körper zirkuliert. Aber diese Untersuchungen sind mir nicht bekannt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. Danke für die Antwort. – Jetzt schaue im einmal in den Raum und gleichzeitig auch auf die Uhr. Wir haben im Grunde sämtliche der wesentlichen Themen abgearbeitet. – Frau Dr. Thiele, nur eine Frage. Sie haben auch das Thema Kosten in der Stellungnahme angesprochen. Sehen Sie Bedarf, das jetzt noch einmal zu thematisieren, oder kann man es dabei bewenden lassen? Ich entnehme das so jedenfalls meinen Unterlagen.

Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk Pharma): Ich bin der Meinung, dass wir die Kosten und auch die Mengenermittlung in der schriftlichen Stellungnahme deutlich gemacht haben als auch, wie wir die Fachinformation lesen, und dass wir letztendlich den gleichen Verbrauch wie bei der Vergleichstherapie Advate[®] sehen, wenn man die Fachinformation entsprechend liest. Ich denke, wenn da jetzt keine Fragen aus dem Gremium sind, ist das für uns ausreichend dargestellt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Ich schaue noch einmal in die Runde. Gibt es da Nachfragebedarf? – Das ist nicht der Fall. Dann allgemein noch einmal die Frage an Herrn Mayer: Sie haben noch 999 andere. Kann man die vielleicht ein Stückchen zurückstellen? Ich weiß es nicht, würde aber jedenfalls gerne zum Schluss kommen, weil, wie ich glaube, jetzt wirklich alle Aspekte behandelt worden sind.

Es ist Usus in diesem Kreis, dass ganz am Ende einer Anhörung noch einmal der pharmazeutische Unternehmer die Gelegenheit zu einem Schlusswort hat. Wenn Sie die Gelegenheit ergreifen wollen, haben Sie jetzt die Möglichkeit.

Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk Pharma): Das werde ich gerne tun. – Ich denke, wir hatten hier eine sehr interessante und auch tiefe Diskussion darüber, was uns vielleicht noch nicht klar geworden ist. Wir wissen als pharmazeutischer Unternehmer selber – ich denke, das wissen auch die anderen Hersteller von Faktorprodukten –, dass diese Indikation sehr schwierig in das AMNOG-Verfahren einzugliedern ist. Das haben wir hier ja auch deutlich gemacht.

Uns ist im Grunde genommen wichtig, dass wir hier noch einmal ganz klar herausgestellt haben, dass wir als zweckmäßige Vergleichstherapie für unseren Faktor VIII, also Turoctocog alfa, nur rekombinante Faktoren sehen. Wir überlassen es nun dem Ausschuss, zu entscheiden, wie da der Zusatznutzen ausfällt. – Danke.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank für das Schlusswort. – Ich kann Ihnen von meiner Seite aus dazu nur sagen: Die ganzen Aspekte, die wir heute betrachtet haben und die im Grunde reflex sind aus den schriftlichen Stellungnahmen, werden sicherlich in die ganze Beurteilung einbezogen werden, mit welchem Ergebnis am Ende auch immer. Das fängt schon bei der Frage an, ob es ein anderer Wirkstoff oder derselbe Wirkstoff ist, geht über die Frage an das gesamte Verfahren, ob man noch einmal schauen muss, ob für diese Faktor-VIII-Produkte beim „lernenden System“ Anpassungen notwendig sind usw., bis hin zur Frage der Versorgungssicherheit in zweifacher Hinsicht, also ob das auch ein Teil der Lebensqualität usw. ist.

Es hat sich aber, wie ich denke, heute wieder einmal als richtig erwiesen, eine Anhörung durchzuführen, weil die Aspekte so doch noch einmal eine besondere Wertung bekommen und deren Bedeutung unterstrichen wird.

Ich bedanke mich jedenfalls für alle Beiträge, insbesondere für die Beiträge aus der Wissenschaft zu der heutigen Anhörung. Ich schaue noch einmal in die Runde, weil ich keine Frage, keine Stellungnahme unterbinden will. – Ich stelle aber fest, dass es keine weiteren Nachfragen gibt.

Ich schließe damit offiziell diese Anhörung, bedanke mich für die Teilnahme, wünsche Ihnen einen guten Heimweg und insbesondere Gesundheit. Alles Gute und Danke, dass Sie da waren.

Schluss: 13.08 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: 2013-B-006- Turoctocog alfa, rekombinanter
Faktor VIII**

Stand: April 2013

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

Turoctocog alfa, rekombinanter Faktor VIII Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Octocog alfa (Advate®, KOGENATE®, Helixate®, Recombinate Antihämophilie Faktor®) Moroctocog alfa (Refacto®) Humaner, plasmatischer Faktor VIII (Beriate®; Faktor VIII SDH Intersero®; Haemoctin®, Octanate®)
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	es liegen keine Beschlüsse vor
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>
Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	nicht angezeigt
[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	nicht angezeigt

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Turoctocog alfa
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Turoctocog alfa, rekombinanter Faktor VIII	Anwendungsgebiet: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A (angeborener Faktor VIII Mangel))
Faktor VIII Präparate	
rekombinant:	
Octocog alfa B02BD02 Produkt Advate® KOGENATE® Helixate® Recombinate 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.
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.
aus menschlichem Plasma gewonnen	
Faktor VIII B02BD02 Beriate®	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.

Faktor VIII SDH Intersero® Haemoctin Octanate®	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. 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. 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:
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 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.
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. Hämoptoe (Bluthusten) bei zystischer Fibrose, Lungenkrebserkrankungen; gastrointestinale Blutungen bei Patienten mit Leberzirrhose bzw. im Endstadium einer renalen Erkrankung; Hämothorax bei malignem Mesotheliom u. ä.).

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Synoptische Evidenzübersicht zur Ermittlung der zwVT:

Inhalt	
Indikation für die Recherche	5
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien	5
Systematische Recherche	5
Abkürzungen	5
Cochrane Reviews	6
Weitere Systematische Reviews und HTA Berichte	7
Leitlinien	10
Literatur	17

Indikation für die Recherche

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

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien

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

Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Hämophilie“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 27.02.2013 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed und Ovid), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, GIN, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 253 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 9 Quellen eingeschlossen. Eine Quelle wurde per Handsuche identifiziert und aufgenommen (Castro 2012). Insgesamt ergab dies 10 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

DDAVP: Desmopressin, GoR: Grade of Recommendation, LoE: Level of Evidence, QoL: Quality of Life, vCJD: Creutzfeldt-Jakob disease, WFH: World Federation of Hemophilia.

Cochrane Reviews

<p>Iorio et al. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. 2011; (9): CD003429.</p>	STUDIENMERKMALE
	<p>Fragestellung: Wirksamkeit von Faktor VIII und Faktor IX Präparaten zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A und B. Methodik: Systematischer Review und Meta-Analysen von RCTs und quasi-randomisierten Studien. Suchzeitraum: 1966 bis 2011. Intervention: Faktor VIII und Faktor IX Präparate. Komparatoren: Placebo, on demand treatment, alternatives Prophylaxeregimen. Endpunkte: Primär: Blutungshäufigkeit. Sekundär: Schmerzen, radiologische Befunde der Gelenke, Lebensqualität, Gesundheitsstatus. Anzahl der eingeschlossenen Studien: Gesamt: 6; Faktor VIII: 5 Studien zu moderater bis schwerer Hämophilie A (2 offene RCTs, 3 cross-over Studien). Anzahl der eingeschlossenen Patienten: Gesamt: 142; Faktor VIII: 132.</p>
	ERGEBNISSE
	<p>Sekundärprophylaxe mit Faktor VIII Präparaten vs. Placebo bei Hämophilie A (1 cross-over trial, 9 Personen zwischen 13 und 17 Jahren eingeschlossen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blutungshäufigkeit: stat. signifikant zu Gunsten von Faktor VIII Präparaten RD -10.73 (95% CI - 16.55 bis -4.91) (nach 2 Schuljahren). • Tage im Krankenhaus: stat. signifikant zu Gunsten von Faktor VIII Präparaten: RD 0.28 (95% CI 0.20 bis 0.40). <p>Primär- und Sekundärprophylaxe mit Faktor VIII Präparaten vs. on demand treatment bei Hämophilie A (2 RCTs, 105, Personen unter 30 Monate und unter 7 Jahre)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blutungshäufigkeit: stat. signifikant zu Gunsten von Prophylaxe mit Faktor VIII Präparaten: RR (0.3 CI 0.12 bis 0.76), hohe Heterogenität (I²=99%). • Gelenkblutungen: stat. signifikant zu Gunsten von Prophylaxe mit Faktor VIII Präparaten: 0.22 (95% CI 0.08 to 0.63), hohe Heterogenität (I²=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.

Weitere Systematische Reviews und HTA Berichte

<p>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. <i>Haemophilia</i> 2012, 18 (2): 158-65.</p> <p>Siehe auch Berntorp et al. 2011</p>	<p>STUDIENMERKMALE</p> <p>Fragestellung: Wirksamkeit verschiedener Behandlungsstrategien bei Patienten mit Hämophilie A. Methodik: Systematischer Review von kontrollierten und nicht-kontrollierten Studien. Suchzeitraum: 1985 bis 2010. Intervention: Faktor VIII Präparate. Komparatoren: k.A. Endpunkte: QoL, Gelenkblutung, Anzahl der Faktorkonzentrationsinfusionen bis zur Blutstillung, lebensbedrohliche Blutungen, andere Blutungen, Hemmkörperbildung, Hospitalisierungsrate. Anzahl der eingeschlossenen Studien: Hämophilie A: 27 Studien, 7 Reviews. Anzahl der eingeschlossenen Patienten: k.A.</p> <p>ERGEBNISSE</p> <ul style="list-style-type: none"> 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.
<p>Castro et al. The History and Evolution of the Clinical Effectiveness of Haemophilia Type A Treatment: A Systematic Review. <i>Indian J Hematol Blood Transfus</i> 2012; 1-11.</p>	<p>STUDIENMERKMALE</p> <p>Fragestellung: Wirksamkeit von Therapien der Hämophilie A. Methodik: Systematischer Review von kontrollierten und unkontrollierten Studien. Suchzeitraum: Ab 1970 bis k.A. Intervention: current interventions. Komparatoren: conventional interventions. Endpunkte: k.A. Anzahl der eingeschlossenen Studien: 38 Anzahl der eingeschlossenen Patienten: k.A.</p> <p>ERGEBNISSE</p> <p>Primärprophylaxe 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> 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

	<p>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 $P < 0.001$).</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 IU/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.
<p>Coppola et al. 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.</p>	<p>STUDIENMERKMALE</p> <p>Fragestellung: Thrombotische unerwünschte Ereignisse bei Patienten mit Hämophilie A, die mit Faktorkonzentraten behandelt werden. Methodik: systematischer Review von prospektiven Studien. Suchzeitraum: 1990 bis 2011. Intervention: Faktor VIII Präparate. Komparatoren: k.A. Endpunkte: Unerwünschte Ereignisse, thrombotische Ereignisse. Anzahl der eingeschlossenen Studien: Gesamt: 77, Hämophilie A: 45 Anzahl der eingeschlossenen Patienten: 423</p> <p>ERGEBNISSE</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
<p>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.</p>	<p>STUDIENMERKMALE</p> <p>Fragestellung: Entwicklung von Hemmkörpern in der Therapie mit Faktor VIII Präparaten bei zuvor unbehandelten Patienten mit Hämophilie A. Methodik: Systematischer Review und Meta-Regression von Beobachtungsstudien. Suchzeitraum: 1970 bis 2009. Intervention: Faktor VIII Präparate. Komparatoren: keine. Endpunkte: Entwicklung von Hemmkörpern. Anzahl der eingeschlossenen Studien: 24. Anzahl der eingeschlossenen Patienten: 2094 (Großteils schwer bis mittelschwere Hämophilie A).</p> <p>ERGEBNISSE</p> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 $Q = 13.6$; $P < 0.001$).

	<ul style="list-style-type: none">• 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.
--	---

Leitlinien

<p>Keeling et al. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. Haemophilia 2008; 14 (4): 671-84.</p>	THERAPIE
	<p>Leichte Hämophilie A kann mit Desmopressin behandelt werden. Therapie der Wahl bei Hämophilie A sind rekombinante Faktor VIII Präparate. Die Entscheidung für rekombinante Präparate geht vornehmlich auf die weiterhin bestehende Möglichkeit der Infektionsübertragung mit plasmatischen Präparaten zurück.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mild haemophilia A should be treated with desmopressin (and tranexamic acid) in preference to coagulation factor concentrates whenever possible (LoE 2b, GoR B). • Patients with congenital haemophilia should be treated with recombinant products, particularly, if they have never been exposed to plasma products (LoE 4, GoR C). • Recombinant FVIII (rFVIII) is the treatment of choice in patients with Haemophilia A (LoE 4, GoR C).
	SICHERHEIT
	<ul style="list-style-type: none"> • When selecting a plasma-derived or recombinant concentrate, the two most important safety issues are transmission of infectious agents and inhibitor formation. • None of the currently available recombinant concentrates have ever been shown to have transmitted an infective agent. The risk and consequence of inhibitor development in patients with haemophilia is the greatest safety concern in patients using recombinant products. • Despite the availability of efficacious and relatively safe plasma concentrates, there has been an increasing move to use recombinant products because of the continued theoretical possibility of transmission of infection by plasma products. Some viruses such as parvovirus B19 are relatively resistant to all currently available inactivation techniques. New emerging and re-emerging infections as well as infections crossing species barriers such as variant Creutzfeldt - Jakob disease are likely to remain potential infective risks. • Nicht statistisch signifikant erhöhte Rate an Hemmkörpern für rekombinante Faktor VIII Präparate im Vergleich zu plasmatisch erzeugten Faktor VIII Präparaten.
	ANMERKUNGEN FBMED
<ul style="list-style-type: none"> • Suchzeitraum der Literaturrecherche: k.A. • Siehe zur Methodik: http://www.bcsguidelines.com/40_BCSH_PROCESS.html • Unklar ob Literaturrecherche systematisch erfolgte 	
<p>Richards et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the</p>	PROPHYLAXE BEI SCHWERER HÄMOPHILIE A
	<p style="text-align: center;">Kinder und Jugendliche</p> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • It is recommended that children with severe haemophilia receive prophylactic

10

<p>use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. Br J Haematol 2010; 149 (4): 498-507.</p>	<p>infusions of factor VIII with the aim of preventing haemarthroses and other bleeding episodes. (GoR 1, LoE A).</p> <p>Dosierung</p> <ul style="list-style-type: none"> 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).
	<p>Erwachsene</p> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> 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).
	<p>ANMERKUNGEN FBMED</p> <ul style="list-style-type: none"> Suchzeitraum der Literaturrecherche: k.A. grade 1: 'recommended, grade 2: 'suggested'. A: high quality randomized clinical trials, B: moderate quality randomized clinical trials, C: low quality randomized clinical trials
	<p>THERAPIE VON NEUGEBORENEN</p> <p>Für Neugeborene mit Hämophilie A sind rekombinante Faktor VIII Präparate die Therapie der Wahl. Desmopressin darf bei Neugeborenen nicht eingesetzt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> 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).
<p>Chalmers et al. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. Br J Haematol 2011; 154 (2): 208-15.</p>	<p>ANMERKUNGEN FBMED</p> <ul style="list-style-type: none"> Suchzeitraum der Literaturrecherche: Ab 1990 grade 1: 'recommended, grade 2: 'suggested'. A: high quality randomized clinical trials, B: moderate quality randomized clinical trials, C: low quality

	randomized clinical trials
	THERAPIE
	<p>Faktor VIII Präparate</p> <p>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. Prophylaxe wird empfohlen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). <p>Desmopressin</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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, DDAVP 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). <p>Tranexamsäure</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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).
<p>Srivastava et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia 2013; 19 (1): e1-47.</p>	

PROPHYLAXE		
<ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxis prevents bleeding and joint destruction and should be the goal of therapy to preserve normal musculoskeletal function (LoE 2). • It is unclear whether all patients should remain on prophylaxis indefinitely as they transition into adulthood. Although some data suggest that a proportion of young adults can do well off prophylaxis, more studies are needed before a clear recommendation can be made (kein LoE angegeben). 		
DOSIERUNG		
Faktor VIII Präparate		
<ul style="list-style-type: none"> • 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		
<ul style="list-style-type: none"> • 4 lg mL⁻¹ for intravenous use • 15 lg mL⁻¹ for intravenous and subcutaneous use • 150 lg per metered dose as nasal spray 		

	<ul style="list-style-type: none"> • 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).
	ANMERKUNGEN FBMED
	<ul style="list-style-type: none"> • Suchzeitraum der Literaturrecherche: k.A. • Methodik nicht beschrieben.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 27.02.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	hemophilia*.ti,ab,kw or haemophilia*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	453
#2	MeSH descriptor: [Hemophilia A] explode all trees	228
#3	factor.ti,ab,kw and deficien*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1786
#4	VIII.ti,ab,kw or 8.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	134274
#5	#3 and #4	613
#6	#1 or #2 or #5: from 2008 to 2013	176

Cochrane Reviews [13] | Other Reviews [11] | Technology Assessments [7]

PubMed (ohne MEDLINE) am 27.02.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#2	Search "hemophilia a"[MeSH Terms]	16687
#3	Search (hemophilia*[Title/Abstract] OR haemophilia*[Title/Abstract])	16445
#4	Search (factor[Title/Abstract] AND deficien*[Title/Abstract])	45128
#5	Search (VIII[Title/Abstract] OR 8[Title/Abstract])	1847133
#6	Search (#4) AND #5	6614
#7	Search ((#2) OR #3) OR #6	26484
#10	Search ((#2) OR #3) OR #6 Filters: Technical Report; Systematic Reviews; Meta-Analysis	294
#11	Search (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[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]))))	142683
#12	Search (#7) AND #11	190
#13	Search (#10) OR #12	357
#14	Search (#10) OR #12 Filters: published in the last 5 years	166
#15	Search #14 NOT medline[sb]	22

MEDLINE (OVID) am 27.02.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
1	Hemophilia A/	16662
6	(hemophilia* or haemophilia*).ab,ti.	16242
7	(factor and deficien*).ab,ti.	44842
8	("8" or VIII).ab,ti.	985805
9	7 and 8	4615
10	5 or 6 or 9	24323
13	limit 10 to (meta analysis or systematic reviews or technical report)	266
15	(hta or technology assessment* or technology report*).ab,ti.	9194

15

16	(systematic* and review*).ab,ti.	3942
17	(systematic* and overview*).ab,ti.	3006
18	"meta-analy*".ab,ti.	48376
19	(meta and analyz*).ab,ti.	4773
20	(meta and analys*).ab,ti.	49809
21	(meta and analyt*).ab,ti.	3594
22	(evidence and based).ab,ti.	167754
23	(review* or overview*).ab,ti.	1176967
24	22 and 23	41345
25	(trials or studies or database* or literature or publication* or medline or embase or cochrane or pubmed).ab,ti.	2681105
26	"systematic*".ab,ti.	190714
27	(search* or research*).ab,ti.	965499
28	25 and 26 and 27	40459
29	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 24 or 28	138074
30	10 and 29	168
31	12 or 14 or 30	321
32	limit 31 to yr="2008 - 2013"	155

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 26.02.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#8	Search "hemophilia a"[MeSH Terms]	16686
#9	Search (hemophilia*[Title/Abstract] OR haemophilia*[Title/Abstract])	16444
#10	Search (factor[Title/Abstract] AND deficien*[Title/Abstract])	45113
#11	Search (VIII[Title/Abstract] OR 8[Title/Abstract])	1846712
#12	Search (#10) AND #11	6614
#13	Search ((#8) OR #9) OR #12	26483
#17	Search guideline*[Title]	44845
#18	Search (#13) AND #17	63
#20	Search ((#8) OR #9) OR #12 Filters: Guideline; Practice Guideline	53
#21	Search (#18) OR #20	89
#22	Search (#18) OR #20 Filters: published in the last 5 years	37

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC, Trip, ÄZQ und DAHTA, sowie auf den Internetseiten des GBA, IQWiG, NICE und HSC-NHSC per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen „haemophilia“ in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt **253** Quellen.

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. Stockholm: Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU), 2011.

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. [Epub ahead of print November 2012.]

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.

Iorio A, Halimeh S, Holzhauser 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. 2011; (9): CD003429.

Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Haemophilia* 2008; 14 (4): 671-84.

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.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

19