



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

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

Damoctocog alfa pegol

Vom 20. Juni 2019

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	16
4. Verfahrensablauf	16
5. Beschluss.....	18
6. Anhang.....	22
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	22
B. Bewertungsverfahren	25
1. Bewertungsgrundlagen.....	25
2. Bewertungsentscheidung	25
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	25
2.2 Nutzenbewertung	25
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	25
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	25
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	25
2.2.4 Therapiekosten	25
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	26
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	27
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	30
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	31
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	31
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	32
5.1 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH.....	32
5.2 Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	42

5.3 Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH.....	48
5.4 Stellungnahme der Shire Deutschland GmbH	53
5.5 Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH	60
5.6 Stellungnahme der DGHO und GTH	75
5.7 Stellungnahme des vfa.....	88
D. Anlagen	93
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	93
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	102

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 folgenden 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Damoctocog alfa pegol ist der 1. Januar 2019. 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 18. Dezember 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. April 2019 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 Damoctocog alfa pegol 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 Damoctocog alfa pegol 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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Damoctocog alfa pegol (Jivi®) gemäß Fachinformation

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII Mangel).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor VIII-Mangel)

- Rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate.

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

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

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

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

zu 1. 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 unter anderem durch die Länge ihrer Seitenketten.
 - Octocog alfa beinhaltet das natürliche menschliche Faktor VIII-Glykoprotein mit der vollständigen Aminosäuresequenz². Bei Rurioctocog alfa pegol handelt es sich um den pegylierten, rekombinanten Blutgerinnungsfaktor VIII Octocog alfa.
 - Moroctocog alfa besitzt gegenüber dem natürlichen Faktor VIII-Glykoprotein eine verkürzte Seitenkette.
 - Turoctocog alfa besitzt gegenüber dem natürlichen Faktor VIII-Glykoprotein eine verkürzte Seitenkette.
 - Simoctocog alfa setzt sich aus den aktiven Domänen (Domäne A und C) des humanen Faktors VIII zusammen, die Domänen A2 und A3 sind durch eine Linker-Sequenz miteinander verknüpft².
 - Efmoroctocog alfa besitzt gegenüber dem natürlichen Faktor VIII-Glykoprotein eine verkürzte Seitenkette, kovalent gebunden an die Fc-Domäne des humanen Immunglobulins G1.
 - Lonoctocog alfa ist ein einkettiges Polypeptid mit einer verkürzten B-Domäne, die eine kovalente Verbindung der schweren und leichten Kette des Faktor VIII erlaubt.

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

- Humane Plasma Faktor VIII-Präparate² 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.
- 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.
- Ein rekombinantes Blutgerinnungsfaktor VIIa-Präparat (Wirkstoff: Eptacog alfa) ist zur Behandlung von Blutungen und Prophylaxe von Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen u.a. bei Patienten mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktor VIII zugelassen. Zur dauerhaften Behandlung der substitutionspflichtigen mittelschweren bis schweren Hämophilie A ist es nicht zugelassen.
- Emicizumab ist ein bispezifischer Antikörper, welcher die aktivierten Faktoren IX und Faktor X verbindet, um die Funktion des fehlenden aktivierten Faktor VIII wiederherzustellen. Emicizumab ist einerseits für die Routineprophylaxe von Patienten mit Hämophilie A und vorhandenen Faktor VIII-Hemmkörpern und andererseits für die Routineprophylaxe von Blutungen bei schwerer Hämophilie A ohne vorhandene Faktor VIII-Inhibitoren zugelassen.

² Unterschiedliche Fertigarzneimittel verfügbar.

- 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.

Im Anwendungsgebiet „Hämophilie A“ liegen folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V vor:

- Turoctocog alfa (Beschluss vom 3. Juli 2014)
- Simoctocog alfa (Beschluss vom 7. Mai 2015)
- Efmoroctocog alfa (Beschluss vom 16. Juni 2016)
- Lonoctocog alfa (Beschluss vom 20. Juli 2017)
- Emicizumab (Beschluss vom 20. September 2018)
- Rurioctocog alfa pegol (Beschluss vom 1. November 2018)

- 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 rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor VIII-Präparate regelhaft in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) vorzuziehen sind. Dies trifft auch auf rekombinante Faktor VIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit zu, welche von der zweckmäßigen Vergleichstherapie gleichermaßen umfasst sind.

Eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist nur bei Patienten mit vorhandenen Faktor VIII-Inhibitoren zugelassen und kommt daher für das vorliegende Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Mit Emicizumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein weiteres Arzneimittel zugelassen. Die Zulassung umfasst neben der Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit vorhandenen Faktor VIII-Inhibitoren seit März 2019 auch die Routineprophylaxe von Blutungen bei schwerer Hämophilie A ohne vorhandene Faktor VIII-Inhibitoren. Das vorliegende Anwendungsgebiet von Damoctocog alfa pegol umfasst neben der Routineprophylaxe auch die Bedarfsbehandlung von Blutungen und ist des Weiteren nicht auf die schwere Hämophilie A beschränkt. Ungeachtet dessen, dass Emicizumab nur für einen Teil der hier zu bewertenden Indikation zugelassen ist, ist Emicizumab zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zur Routineprophylaxe von Blutungen für Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne vorhandene Faktor VIII-Inhibitoren erst eine kurze Zeit auf dem deutschen Markt verfügbar, so dass der therapeutische Stellenwert derzeit noch nicht beurteilbar ist und der Wirkstoff somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor VIII-Mangel)

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Damoctocog alfa pegol wie folgt bewertet:

Für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Damoctocog alfa pegol keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Als weitere Untersuchungen werden die beiden nicht vergleichenden Zulassungsstudien 13024 und 13401 im Dossier dargestellt.

Bei der Studie 13024 handelt es sich um eine offene, vierarmige, teil-randomisierte Studie zum Vergleich der Bedarfsbehandlung gegenüber einer prophylaktischen Behandlung (3 verschiedene Behandlungsregime) mit Damoctocog alfa pegol bei vorbehandelten Jugendlichen (12 bis < 18 Jahre) und erwachsenen, männlichen Patienten (\geq 18 bis 65 Jahre) mit schwerer Hämophilie A.

In der einarmigen, nicht-randomisierten Phase-I-Studie 13401 wurden vorbehandelte männliche Patienten mit schwerer Hämophilie A untersucht. Die Studie untersuchte in zwei Kohorten die Pharmakokinetik von Damoctocog alfa pegol; nach einer Einzeldosis Octocog alfa erhielten die Patienten über einen Zeitraum von 8 Wochen Damoctocog alfa pegol in unterschiedlichen Behandlungsregimen.

Die beiden vorgelegten Studien liegen der Zulassung zugrunde. Die Studien können vom G-BA nicht berücksichtigt werden, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zulassen. Ein indirekter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde nicht angestrebt.

Fazit:

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Damoctocog alfa pegol vor. Der G-BA betrachtet die dargelegten Ergebnisse insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Zusatznutzen von Damoctocog alfa pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten zu können. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Jivi® mit dem Wirkstoff Damoctocog alfa pegol.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII Mangel)“.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate bestimmt. Der pharmazeutische

Unternehmer legt keine vergleichenden Studien für Damoctocog alfa pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens für Damoctocog alfa pegol zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen für vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII Mangel) keine geeigneten Daten für die Behandlung vor. In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zugrunde gelegt, wobei sich diese auf den vorangegangenen Beschluss des G-BA im Indikationsgebiet Hämophilie A im Alter ab 12 Jahren aus dem Jahr 2018³ stützen.

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 Jivi[®] (Wirkstoff: Damoctocog alfa pegol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. April 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/jivi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Damoctocog alfa pegol 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 2019).

Behandlungsdauer:

Behandlungsdauer bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (Prophylaxe)⁴:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus ⁵	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Damoctocog alfa pegol ⁶	kontinuierlich 2 x wöchentlich oder	73 - 104	1	73 - 104

³ Beschluss vom 1. November 2018 zu Rurioctocog alfa pegol.

⁴ Die Kosten der Bedarfsbehandlung für Hämophilie A Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Schweregrad sind individuell verschieden und werden nicht dargestellt. Es wird der Verbrauch für eine Prophylaxe bei Vorliegen einer schweren Hämophilie A dargestellt und der Kostenberechnung zugrunde gelegt.

⁵ Bei jüngeren Patienten können patientenindividuell kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

⁶ Die Fachinformation zu Damoctocog alfa pegol sieht verschiedene Therapieschemata vor: Entweder 45 – 60 I.E pro kg Körpergewicht alle 5 Tage, 60 I.E. pro kg Körpergewicht alle 7 Tage oder 30 – 40 I.E. pro kg Körpergewicht zweimal wöchentlich. Bei der Verbrauchsbestimmung wurde das Dosierungsschema mit der

	alle 5 Tage			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII				
Rurioctocog alfa pegol	kontinuierlich, 2 x wöchentlich	104	1	104
Efmoroctocog alfa	kontinuierlich alle 3 bis 5 Tage	73 - 122	1	73 - 122
Lonooctocog alfa	kontinuierlich 2 bis 3 x wöchentlich	104 - 156	1	104 - 156
Moroctocog alfa	kontinuierlich alle 2 bis 3 Tage	122 - 183	1	122 - 183
Octocog alfa ⁷	kontinuierlich 2 bis 3 x wöchentlich	104 - 156	1	104 - 156
Simooctocog alfa ⁸	kontinuierlich alle 2 bis 3 Tage	122 - 183	1	122 - 183
Turoctocog alfa ⁹	kontinuierlich 3 x wöchentlich	156	1	156
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII				
Human plasmatische Präparate ¹⁰	kontinuierlich alle 2 bis 3 Tage	122 - 183	1	122 - 183

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 von Damooctocog alfa pegol sowie der Wirkstoffe (Faktor VIII-Präparate) der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt, der zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A benötigt wird. Der Verbrauch wird gemäß der jeweiligen Fachinformation pro Injektion für die relevanten Altersgruppen (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

größten Verbrauchsspanne (30 I.E. pro kg Körpergewicht zweimal wöchentlich bis 60 I.E pro kg Körpergewicht alle 5 Tage) verwendet. Der Verbrauch bei Anwendung der anderen Dosierungsschemas liegt innerhalb der errechneten Verbrauchsspanne.

⁷ Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Kovaltry®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

⁸ Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Nuwiq®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

⁹ Die Fachinformation zu Turoctocog alfa sieht verschiedene Therapieschemata vor: Entweder 20 – 40 I.E. pro kg Körpergewicht alle zwei Tage oder 20 – 50 I.E. pro kg Körpergewicht 3-mal pro Woche oder 40 – 60 I.E. pro kg Körpergewicht alle 3 Tage oder 2-mal pro Woche. Bei der Verbrauchsbestimmung wurde das Dosierungsschema mit der größten Verbrauchsspanne (20 bis 50 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht 3-mal pro Woche) verwendet. Der Verbrauch bei Anwendung der anderen Dosierungsschemas liegt innerhalb der errechneten Verbrauchsspanne.

¹⁰ Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Fanhdi®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

deshalb das durchschnittliche Gewicht eines männlichen Erwachsenen von 85,0 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“, angenommen¹¹. Für das zugrundeliegende Durchschnittsgewicht (kg) in der jeweiligen männlichen Altersgruppe von 12 bis unter 18 Jahren wurde der Mittelwert der Altersgruppe von 61,8 kg verwendet.

Grundsätzlich können in einigen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

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

Der Verbrauch an Durchstechflaschen bzw. Fertigspritzen wurde auf der Grundlage des gewichtadjustierten Bedarfs an I.E. Faktor-VIII/ Injektion packungsgrößenoptimiert gestückelt. So wurde zum Beispiel für einen Erwachsenen mit einem Bedarf an 1.686 I.E./Injektion diese zusammengesetzt aus drei Durchstechflaschen mit jeweils 1.000 I.E., 500 I.E. und 250 I.E. Faktor- VIII.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (I.E. pro kg KG)	Dosis/ Patient/ Behandlungstag (I.E.) ¹⁷	Verbrauch nach Wirkstärke (I.E) pro Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke (DFL bzw. FER) ¹²
Zu bewertendes Arzneimittel					
Damoctocog alfa pegol ⁶	30 – 60 I.E.	<u>Erwachsene</u>	<u>Erwachsene</u>	73 - 104	<u>Erwachsene</u>
		2.550 – 5.100	1 x 2.000 1 x 500 1 x 250 bis 1 x 3.000 1 x 2.000 1 x 250		104 x 2.000 104 x 500 104 x 250 bis 73 x 3.000 73 x 2.000 73 x 250
		<u>12 - <18 Jahre</u>	<u>12 - <18 Jahre</u>		<u>12 - <18 Jahre</u>
		1.854 – 3.708	1 x 2.000 bis 1 x 3.000 1 x 500 1 x 250		104 x 2.000 bis 73 x 3.000 73 x 500 73 x 250
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII					
Rurioctocog alfa pegol	40 – 50 I.E.	<u>Erwachsene</u>	<u>Erwachsene</u>	104	<u>Erwachsene</u>
		3.400 – 4.250	1 x 2.000 1 x 1.000		104 x 2.000 104 x 1.000

¹¹ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 11.09.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

¹² Der Jahresdurchschnittsverbrauch an Durchstechflaschen bzw. Fertigspritzen wurde auf die wirtschaftlichste Stückelung der benötigten I.E. pro Injektion bezogen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (I.E. pro kg KG)	Dosis/ Patient/ Behandlungstag (I.E.) ¹⁷	Verbrauch nach Wirkstärke (I.E) pro Behandlungstag		Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke (DFL bzw. FER) ¹²	
			1 x	500		104 x	500
				bis			bis
			2 x 1 x	2.000 250		208 x 104 x	2.000 250
		<u>12 - <18 Jahre</u>	<u>12 - <18 Jahre</u>			<u>12 - <18 Jahre</u>	
		2.472 – 3.090	1 x 1x	2.000 500		104 x 104 x	2.000 500
				bis			bis
			1 x 1 x 1 x	2.000 1.000 250		104 x 104 x 104 x	2.000 1.000 250
Efmoroctocog alfa	25 - 65 I.E.	<u>Erwachsene</u>	<u>Erwachsene</u>		73 - 122	<u>Erwachsene</u>	
		2.125 – 5.525	1 x 1 x	2.000 250		73 x 73 x	2.000 250
				bis			bis
			1 x 1 x 1 x 1 x	3.000 2.000 500 250		122 x 122 x 122 x 122 x	3.000 2.000 500 250
		<u>12 - <18 Jahre</u>	<u>12 - <18 Jahre</u>			<u>12 - <18 Jahre</u>	
1.545 – 4.017	1 x 1 x 1 x	1.000 500 250	73 x 73 x 73 x	1.000 500 250			
		bis		bis			
		2 x 1 x	2.000 250	244 x 122 x	2.000 250		

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (I.E. pro kg KG)	Dosis/ Patient/ Behandlungstag (I.E.) ¹⁷	Verbrauch nach Wirkstärke (I.E) pro Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke (DFL bzw. FER) ¹²
Lonoctocog alfa	20 – 50 I.E.	<u>Erwachsene</u>	<u>Erwachsene</u>	104 - 156	<u>Erwachsene</u>
		1.700 – 4.250	1 x 1.500 1 x 250 bis 2 x 2.000 1 x 250		104 x 1.500 104 x 250 bis 312 x 2.000 156 x 250
		<u>12 - <18 Jahre</u>	<u>12 - <18 Jahre</u>		<u>12 - <18 Jahre</u>
		1.236 – 3.090	1 x 1.000 1 x 250 bis 1 x 3.000 1 x 250		104 x 1.000 104 x 250 bis 156 x 3.000 156 x 250
Moroctocog alfa	20 - 40 I.E.	<u>Erwachsene</u>	<u>Erwachsene</u>	122 - 183	<u>Erwachsene</u>
		1.700 – 3.400	1 x 1.000 1 x 500 1 x 250 bis 1 x 3.000 1 x 500		122 x 1.000 122 x 500 122 x 250 bis 183 x 3.000 183 x 500
		<u>12 - <18 Jahre</u>	<u>12 - <18 Jahre</u>		<u>12 - <18 Jahre</u>
		1.236 – 2.472	1 x 1.000 1 x 250 bis 1 x 2.000 1 x 500		122 x 1.000 122 x 250 bis 183 x 2.000 183 x 500
Octocog alfa ⁷	20 - 40 I.E.	<u>Erwachsene</u>	<u>Erwachsene</u>	104 - 156	<u>Erwachsene</u>
		1.700 – 3.400	1 x 1.000 1 x 500 1 x 250 bis 1 x 3.000 1 x 500		104 x 1.000 104 x 500 104 x 250 bis 156 x 3.000 156 x 500
		<u>12 - <18 Jahre</u>	<u>12 - <18 Jahre</u>		<u>12 - <18 Jahre</u>
		1.236 – 2.472	1 x 1.000 1 x 250 bis 1 x 2.000 1 x 500		104 x 1.000 104 x 250 bis 156 x 2.000 156 x 500

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (I.E. pro kg KG)	Dosis/ Patient/ Behandlungstag (I.E.) ¹⁷	Verbrauch nach Wirkstärke (I.E) pro Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke (DFL bzw. FER) ¹²
Simioctocog alfa ⁸	20 - 40 I.E.	<u>Erwachsene</u>	<u>Erwachsene</u>	122 - 183	<u>Erwachsene</u>
		1.700 – 3.400	1 x 1.000 1 x 500 1 x 250 bis 1 x 3.000 1 x 500		122 x 1.000 122 x 500 122 x 250 bis 183 x 3.000 183 x 500
		<u>12 - <18 Jahre</u>	<u>12 - <18 Jahre</u>		<u>12 - <18 Jahre</u>
		1.236 – 2.472	1 x 1.000 1 x 250 bis 1 x 2.500		122 x 1.000 122 x 250 bis 183 x 2.500
Turoctocog alfa ⁹	20 – 50 I.E.	<u>Erwachsene</u>	<u>Erwachsene</u>	156	<u>Erwachsene</u>
		1.700 – 4.250	1 x 1.500 1 x 250 bis 2 x 2.000 1x 250		156 x 1.500 156 x 250 bis 312 x 2.000 156 x 250
		<u>12 - <18 Jahre</u>	<u>12 - <18 Jahre</u>		<u>12 - <18 Jahre</u>
		1.236 – 3.090	1 x 1.000 1 x 250 bis 1 x 3.000 1 x 250		156 x 1.000 156 x 250 bis 156 x 3.000 156 x 250

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (I.E. pro kg KG)	Dosis/ Patient/ Behandlungstag (I.E.) ¹⁷	Verbrauch nach Wirkstärke (I.E) pro Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke (DFL bzw. FER) ¹²
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII					
Humane plasmatische Präparate ¹⁰	20 – 40 I.E.	<u>Erwachsene</u>	<u>Erwachsene</u>	122 - 183	<u>Erwachsene</u>
		1.700 – 3.400	1 x 1.500 1 x 250 bis 2 x 1.500 1 x 500		122 x 1.500 122 x 250 bis 366 x 1.500 183 x 500
		<u>12 - <18 Jahre</u>	<u>12 - <18 Jahre</u>		<u>12 - <18 Jahre</u>
		1.236 – 2.472	1 x 1.000 1 x 250 bis 1 x 1.500 1 x 1.000		122 x 1.000 122 x 250 bis 183 x 1.500 183 x 1.000
DFL = Durchstechflasche, FER = Fertigspritze					

Kosten:

Der Vertrieb von Faktor VIII-Präparaten erfolgt überwiegend direkt an den behandelnden Arzt/die behandelnde Ärztin bzw. an das Hämophiliezentrum. Diese Praxis basiert auf einer Ausnahmeregelung im AMG (§ 47 (1) 2a). Gleichzeitig können Faktor VIII-Präparate von den Preisspannen und Preisen der Apotheken gemäß § 1 Absatz 3 Nr. 3 und 6 Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) ausgenommen werden. Damit fällt für diese Präparate auch kein Herstellerrabatt nach § 130a SGB V an. Dies wurde in einem aktuellen Urteil des Bundessozialgerichtes bestätigt (B 6 KA 18/14 R). Da nach dem aktuellen Urteil gleichfalls die Wahl des kostengünstigeren von mehreren rechtlich zulässigen Bezugswegen für Arzneimittel unter die dem Wirtschaftlichkeitsgebot abzuleitende Verpflichtung der Leistungserbringer fällt, wurden die Kosten der Faktor VIII-Präparate auf Basis des Direktvertriebes (Herstellerabgabepreise zuzüglich der Mehrwertsteuer) ermittelt. Der Preis des günstigsten Präparates in der entsprechenden Wirkstärke ist angegeben.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Herstellerabgabepreis zzgl. Mehrwertsteuer)
Zu bewertendes Arzneimittel		
Damoctocog alfa pegol	250 I.E.	443,28 €
	500 I.E.	886,55 €
	1.000 I.E.	1.773,10 €
	2.000 I.E.	3.546,20 €
	3.000 I.E.	5.319,30 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Herstellerabgabepreis zzgl. Mehrwertsteuer)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII		
Efmoroctocog alfa	250 I.E.	280,25 €
	500 I.E.	560,49 €
	1.000 I.E.	1.120,98 €
	1.500 I.E.	1.681,47 €
	2.000 I.E.	2.241,96 €
	3.000 I.E.	3.362,94 €
Lonoctocog alfa	250 I.E.	276,08 €
	500 I.E.	552,16 €
	1.000 I.E.	1.104,32 €
	1.500 I.E.	1.656,48 €
	2.000 I.E.	2.208,64 €
	3.000 I.E.	3.312,96 €
Morooctocog alfa	250 I.E.	288,58 €
	500 I.E.	577,15 €
	1.000 I.E.	1.154,30 €
	2.000 I.E.	2.308,60 €
	3.000 I.E.	3.462,90 €
Octocog alfa	250 I.E.	326,54 €
	500 I.E.	653,07 €
	1.000 I.E.	1.306,14 €
	2.000 I.E.	2.612,29 €
	3.000 I.E.	3.918,43 €
Rurioctocog alfa pegol	250 I.E.	348,08 €
	500 I.E.	696,15 €
	1.000 I.E.	1.392,30 €
	2.000 I.E.	2.784,60 €
Simooctocog alfa	250 I.E.	260,31 €
	500 I.E.	520,63 €
	1.000 I.E.	1.041,25 €
	2.000 I.E.	2.082,50 €
	2.500 I.E.	2.603,13 €
	3.000 I.E.	3.123,75 €
	4.000 I.E.	4.165,00 €
Turoctocog alfa	250 I.E.	246,93 €
	500 I.E.	493,85 €
	1.000 I.E.	987,70 €
	1.500 I.E.	1.481,55 €
	2.000 I.E.	1.975,40 €
	3.000 I.E.	2.963,10 €
Human plasmatische Präparate	250 I.E.	246,93 €
	500 I.E.	493,85 €
	1.000 I.E.	987,70 €
	1.500 I.E.	1.481,55 €

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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 3. Mai 2017, eingegangen am 4. Mai 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Juli 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 14. Juli 2017 statt.

Am 18. Dezember 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Damoctocog alfa pegol beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 18. Dezember 2018 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 Damoctocog alfa pegol beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. März 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. April 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. April 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Mai 2019 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 11. Juni 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juli 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	29. April 2019	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Mai 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Mai 2019 5. Juni 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juni 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Juni 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Juni 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Damoctocog alfa pegol**

Vom 20. Juni 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2019 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 6. Juni 2019 (BAnz AT 09.07.2019 B2), wie folgt zu ändern:

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

Damoctocog alfa pegol

Beschluss vom: 20. Juni 2019
In Kraft getreten am: 20. Juni 2019
BAnz AT 22.07.2019 B1

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. November 2018):

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII Mangel).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Damoctocog alfa pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel)

ca. 2.840 – 3.190 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 Jivi[®] (Wirkstoff: Damoctocog alfa pegol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. April 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/jivi-epar-product-information_de.pdf

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

4. Therapiekosten

Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel)

Jahrestherapiekosten¹:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patient	
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Damoctocog alfa pegol	Erwachsene	507.106,60 € - 679.540,58 €
	12 - <18 Jahre	368.804,80 € - 485.386,13 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:		
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII		
Rurioctocog alfa pegol	Erwachsene	506.797,20 € - 615.396,60 €
	12 - <18 Jahre	361.998,00 € - 470.597,40 €
Efmoroctocog alfa	Erwachsene	184.120,97 € - 786.367,47 €
	12 - <18 Jahre	143.205,20 € - 581.228,13 €
Lonoctocog alfa	Erwachsene	200.986,24 € - 732.164,16 €
	12 - <18 Jahre	143.561,60 € - 559.890,24 €
Morooctocog alfa	Erwachsene	246.443,05 € - 739.329,15 €
	12 - <18 Jahre	176.030,75 € - 528.092,25 €
Octocog alfa ²	Erwachsene	237.718,21 € - 713.154,62 €
	12 - <18 Jahre	169.798,72 € - 509.396,16 €
Simooctocog alfa ³	Erwachsene	222.306,88 € - 666.920,63 €
	12 - <18 Jahre	158.790,63 € - 476.371,88 €
Turoctocog alfa	Erwachsene	269.642,10 € - 654.845,10 €
	12 - <18 Jahre	192.601,50 € - 500.763,90 €
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII		
Human plasmatische Präparate ⁴	Erwachsene	210.873,95 € - 632.621,85 €
	12 - <18 Jahre	150.624,25 € - 451.872,75 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

¹ Die Preise unterliegen nicht der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV).

² Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Kovaltry®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

³ Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Nuwiq®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

⁴ Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Fanhdi®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Juni 2019 in Kraft.

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

Berlin, den 20. Juni 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. 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)
Damoctocog alfa pegol**

Vom 20. Juni 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2019 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 6. Juni 2019 (BAnz AT 09.07.2019 B2), wie folgt zu ändern:

I.

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

Damoctocog alfa pegol

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. November 2018):

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII Mangel).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Damoctocog alfa pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel)

ca. 2 840 bis 3 190 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 Jivi[®] (Wirkstoff: Damoctocog alfa pegol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. April 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/jivi-epar-product-information_de.pdf

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



4. Therapiekosten

Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel)

Jahrestherapiekosten¹:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient	
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Damoctocog alfa pegol	Erwachsene	507 106,60 € – 679 540,58 €
	12 – < 18 Jahre	368 804,80 € – 485 386,13 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:		
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII		
Rurioctocog alfa pegol	Erwachsene	506 797,20 € – 615 396,60 €
	12 – < 18 Jahre	361 998,00 € – 470 597,40 €
Efmoroctocog alfa	Erwachsene	184 120,97 € – 786 367,47 €
	12 – < 18 Jahre	143 205,20 € – 581 228,13 €
Lonoctocog alfa	Erwachsene	200 986,24 € – 732 164,16 €
	12 – < 18 Jahre	143 561,60 € – 559 890,24 €
Moroctocog alfa	Erwachsene	246 443,05 € – 739 329,15 €
	12 – < 18 Jahre	176 030,75 € – 528 092,25 €
Octocog alfa ²	Erwachsene	237 718,21 € – 713 154,62 €
	12 – < 18 Jahre	169 798,72 € – 509 396,16 €
Simoctocog alfa ³	Erwachsene	222 306,88 € – 666 920,63 €
	12 – < 18 Jahre	158 790,63 € – 476 371,88 €
Turoctocog alfa	Erwachsene	269 642,10 € – 654 845,10 €
	12 – < 18 Jahre	192 601,50 € – 500 763,90 €
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII		
Human plasmatische Präparate ⁴	Erwachsene	210 873,95 € – 632 621,85 €
	12 – < 18 Jahre	150 624,25 € – 451 872,75 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Juni 2019 in Kraft.

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

Berlin, den 20. Juni 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

¹ Die Preise unterliegen nicht der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV).

² Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Kovaltry®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

³ Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Nuwiq®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

⁴ Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Fanhdi®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 18. Dezember 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Damoctocog alfa pegol eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. April 2019 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

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

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 Patienten-gruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Damoctocog alfa pegol - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Damoctocog alfa pegol

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Damoctocog alfa pegol
- **Handelsname:** Jivi®
- **Therapeutisches Gebiet:** Hämophilie A (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bayer Vital GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.04.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.04.2019
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-01-01-D-425)

Modul 1

(PDF 450,3 kB)

Modul 2

(PDF 546,9 kB)

Modul 3

(PDF 929,7 kB)

Modul 4

(PDF 4,6 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 728,9 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Damoctocog alfa pegol (Jivi®)

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A sind:

- rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate.

Stand der Information: Juni 2017

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der
<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/423/>

15.04.2019 - Seite 1 von 3

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Damoctocog alfa pegol - Gemeinsamer Bundesausschuss
medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.04.2019 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 226,5 kB)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.04.2019
- Mündliche Anhörung: 06.05.2019
Bitte melden Sie sich bis zum 29.04.2019 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 155,5 kB)

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 **23.04.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Damoctocog alfa pegol - 2019-01-01-D-425*). 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 06.05.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.04.2019 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juni 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 06.05.2019 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bayer Vital GmbH	17.04.2019
Roche Pharma AG	09.04.2019
Novo Nordisk Pharma GmbH	15.04.2019
Shire Deutschland GmbH	18.04.2019
Swedish Orphan Biovitrum GmbH	22.04.2019
DGHO, GTH	23.04.2019
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.04.2019

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bayer Vital GmbH						
Dintsios, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Gabriel, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Jülich, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Kellermann, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Roche Pharma AG						
Schlagmüller, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Flacke, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Novo Nordisk Pharma GmbH						
Kiencke, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Masurat, Hr. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Shire Deutschland GmbH						
Wolf, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Schöllbauer, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Swedish Orphan Biovitrum GmbH						
Hohmann, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Horneff, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
DGHO, GTH						
Klamroth, Hr. PD Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Datum	<< 23. April 2019 >>
Stellungnahme zu	<< Damoctocog alfa pegol / Jivi® >>
Stellungnahme von	<<Bayer Vital GmbH>>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Bayer Vital GmbH nimmt nachfolgend Stellung zu der IQWiG Bewertung vom 01.04.2019 (IQWiG Bericht – Nr. 745) im Nutzenbewertungsverfahren von Damoctocog alfa pegol (Jivi®) im Anwendungsgebiet <i>Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel)</i>.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Einleitung</p> <p>Bei nachgewiesener Wirksamkeit und Sicherheit von Damoctocog alfa pegol (Jivi®) geht die Bayer Vital GmbH (Bayer) von einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen aus. Eine Verringerung der Anwendungsfrequenz auf bis zu einmal pro Woche im Rahmen der Prophylaxetherapie führt im Vergleich zu den anderen zugelassenen Faktor VIII-Produkten zu folgendem patientenrelevanten Zusatznutzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung der Lebensqualität des Patienten (denn intravenöse Injektionen stellen eine hohe Belastung für den Patienten im Versorgungsalltag dar. Die Verlängerung der injektionsfreien Intervalle ermöglicht dem Patienten auf diese Weise eine verbesserte Teilhabe im beruflichen, schulischen und sozialen Umfeld) • Gesteigerte Adhärenz der Patienten mit positiven Auswirkungen auf den Therapieerfolg • Risikoreduktion für das Auftreten unerwünschter Wirkungen (in Form von injektionsbedingter Nebenwirkungen, da häufige intravenöse Injektionen zu einem graduellen Verlust der oberflächlichen Venen, oberflächlichen 	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Damoctocog alfa pegol wie folgt bewertet:</p> <p>Für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Damoctocog alfa pegol keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Als weitere Untersuchungen werden die beiden nicht vergleichenden Zulassungsstudien 13024 und 13401 im Dossier dargestellt.</p> <p>Bei der Studie 13024 handelt es sich um eine offene, vierarmige, teil-randomisierte Studie zum Vergleich der Bedarfsbehandlung gegenüber einer prophylaktischen Behandlung (3 verschiedene Behandlungsregime) mit Damoctocog alfa pegol bei vorbehandelten Jugendlichen (12 bis < 18 Jahre) und erwachsenen, männlichen Patienten (≥ 18 bis 65 Jahre) mit schwerer Hämophilie A.</p>

Stellungnehmer: Bayer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Venenthrombosen und lokalen Vernarbungen der Venen führen)</p> <p>Damoctocog alfa pegol (Jivi®) ist das einzige rekombinante Faktor VIII-Produkt das für eine reduzierte Injektionsfrequenz von bis zu einmal pro Woche zugelassen ist. Im Damoctocog alfa pegol AMNOG Dossier (1) wurde bereits darauf hingewiesen, dass in verschiedenen Erhebungen zu Patientenpräferenzen, die für eine effektive Prophylaxe benötigte Anzahl an Injektionen eine hohe Relevanz aufzeigte. Aus Sicht des Patienten bedeutet eine niedrigere Anzahl an benötigten Injektionen eine spürbare Erleichterung im Versorgungsalltag sowie eine verbesserte Teilhabe im schulischen, beruflichen und sozialen Umfeld.</p> <p>Die beiden im AMNOG Dossier beschriebenen pivotalen Studien (2,3) wurden gemäß EMA-Guideline (4) nicht kontrolliert durchgeführt, wodurch es nicht möglich ist, den hier dargestellten Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) zu quantifizieren.</p>	<p>In der einarmigen, nicht-randomisierten Phase-I-Studie 13401 wurden vorbehandelte männliche Patienten mit schwerer Hämophilie A untersucht. Die Studie untersuchte in zwei Kohorten die Pharmakokinetik von Damoctocog alfa pegol; nach einer Einzeldosis Octocog alfa erhielten die Patienten über einen Zeitraum von 8 Wochen Damoctocog alfa pegol in unterschiedlichen Behandlungsregimen.</p> <p>Die beiden vorgelegten Studien liegen der Zulassung zugrunde. Die Studien können vom G-BA nicht berücksichtigt werden, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zulassen. Ein indirekter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde nicht angestrebt.</p>
<p>1. Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Im Abschnitt 3.2.3 zu den <i>Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i> führt das IQWiG an, dass für die ZVT Octocog alfa mit dem Präparat Iblis® eine wirtschaftlichere Therapie verfügbar ist, als das von Bayer beispielhaft aufgeführte Präparat Kovaltry®.</p> <p>Zu dem von Bayer hergestellten Wirkstoff Octocog alfa gab es eine vertragliche Vereinbarung mit der Firma CSL Behring. Der</p>	<p>Für die Jahrestherapiekosten wird auf den Beschluss sowie die Tragenden Gründe zum Beschluss verwiesen.</p> <p>Für Octocog alfa erfolgt die Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Kovaltry®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.</p>

Stellungnehmer: Bayer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wirkstoff wurde an CSL Behring geliefert und unter dem Handelsnamen Iblias® vermarktet. Der Vertrag zwischen Bayer und CSL Behring lief jedoch am 31.12.2017 aus. Das Präparat Iblias® befindet sich gemäß Lauer-Taxe® „außer Vertrieb“ und ist somit für die Versorgung der Patienten nicht mehr verfügbar. Daher sind aus Sicht von Bayer die beispielhaft aufgeführten Kosten für Kovaltry® im Hinblick auf eine wirtschaftliche Behandlung angemessen.</p>	
<p>2. Eingereichte Evidenz</p> <p>Unter dem Abschnitt 2.7.2 <i>Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4)</i> gibt das IQWiG an, dass die Fragestellung – den medizinischen Zusatznutzen von Damoctocog alfa pegol in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborenem Faktor-VIII-Mangel) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (rekombinante Faktor-VIII-Präparate) zu bewerten – in Teilen nicht sachgerecht sei.</p> <p>Es würden keine Angaben zu den für die Bewertung relevanten Endpunkten gemacht, und allein auf Basis nicht kontrollierter Studien ohne vergleichende Daten ließe sich kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Das IQWiG fährt fort, das Argument, dass die EMA keine vergleichenden Studien fordere, sei irrelevant, da es sich bei dem vorliegenden Verfahren um eine Nutzenbewertung handele und nicht um ein europäisches Zulassungsverfahren.</p> <p>Bayer möchte anmerken, dass im Rahmen der frühen Nutzenbewertung die bestverfügbare Evidenz aus zwei mehrarmigen Studien eingereicht wurde, die auch zu</p>	<p>Es wird auf die Kommentierung der Stellungnahme auf S. 33 und 34 verwiesen.</p> <p>[...] Fazit:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Damoctocog alfa pegol vor. Der G-BA betrachtet die dargelegten Ergebnisse insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Zusatznutzen von Damoctocog alfa pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten zu können. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Bayer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zulassungszwecken verwendet wurde. Die AM-NutzenV nimmt mit ihrer Aussage zur einzureichenden Evidenz direkten Bezug auf die zu diesem Zeitpunkt vorliegende Evidenz. Dort lautet es: „Für die erstmalige Bewertung nach § 35a des Fünften Sozialgesetzbuches (SGB V) zum Zeitpunkt der Markteinführung sind für die Bewertung des Arzneimittels mit neuen Wirkstoffen grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen“. Somit ist Bayer den Vorgaben gefolgt.</p> <p>Auf Basis dieser Evidenz erhielt Damoctocog alfa pegol als einziges rekombinante Faktor VIII-Produkt mit verlängerter Halbwertszeit eine Zulassung mit einer verringerten Injektionsfrequenz von bis zu einmal pro Woche. Aufgrund derselben Evidenz und der damit einhergehenden Lebensqualitätsverbesserung leitet Bayer einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Die in den beiden Studien erhobenen Endpunkte wurden ausführlich berichtet.</p>	
<p>3. Aufbereitung der Evidenz zur ZVT</p> <p>Das IQWiG führt im selben Abschnitt wie oben mit Bezug auf die ZVT aus, der pU habe ausschließlich Studien mit Damoctocog alfa pegol gesucht und selektiert, nicht aber Studien zur Vergleichstherapie. Es wäre dem pU laut IQWiG aber möglich gewesen, eine Informationsbeschaffung nach entsprechenden Studien zur Vergleichstherapie durchzuführen und diese dann auszuwerten. Auf dieser Basis hätte geprüft werden können, ob sich aus dem Vergleich einzelner Studienarme ein dramatischer Effekt ergäbe.</p> <p>Aus regulatorischer Sicht ist jedoch laut der Fachinformation für Damoctocog alfa pegol (Jivi®) (Abschnitt 5.1</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Bayer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Pharmakodynamische Eigenschaften</i>) (5) ein indirekter Vergleich für den wichtigen patientenrelevanten Endpunkt „annualisierte Blutungsrate“ (ABR) nicht möglich. Dort wie auch in der Fachinformation von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) (6) findet sich folgender Hinweis: „Es ist zu beachten, dass die annualisierte Blutungsrate zwischen verschiedenen Faktor-Konzentrationen und verschiedenen klinischen Studien nicht vergleichbar ist“. Die EMA weist in ihren <i>Guidelines on core SmPC for human plasma derived and recombinant coagulation factor VIII products rev. 3</i> in Abschnitt 5.1 darauf hin, dass die ABR von verschiedenen Faktor-Konzentrationen und zwischen verschiedenen Studien nicht vergleichbar ist (7).</p> <p>Weiterhin folgt Bayer in seiner Argumentation den methodischen Voraussetzungen zur Durchführung von adjustierten indirekten Vergleichen, die im Methodenpapier des IQWiG festgehalten sind (<i>Allgemeine Methoden, Version 5.0</i>) (8). Da keine RCT mit Damoctocog alfa pegol durchgeführt wurde, ist auch kein adjustierter indirekter Vergleich über einen potenziellen Brückenkomparator möglich.</p> <p>Nach Auffassung von Bayer erübrigt sich eine Analyse bezüglich dramatischer Effekte (<i>Orientierungsgröße relative Effektschätzer > 10 laut Abschnitt 3.2.2 „Dramatischer Effekt“</i>) zugunsten von Damoctocog alfa pegol, da solche Effekte aufgrund des Wirkmechanismus von rekombinanten Faktor VIII Produkten mit dem Ziel der Substitution von Faktor VIII nicht zu erwarten sind. Daher wurde die Evidenz zur ZVT mit dem Ziel eines nicht adjustierten indirekten Vergleichs nicht aufbereitet.</p> <p>Ferner konnte auch das IQWiG in seinem Rapid Report unter dem Titel <i>„Therapie von Hämophilie-Patienten“</i> (A13-07) (9)</p>	

Stellungnehmer: Bayer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>keine dramatischen Effekte selbst im Vergleich unterschiedlicher Therapieregime (Prophylaxe versus Bedarfsmedikation) ausfindig machen. Vielmehr handelt es sich im vorliegenden Indikationsgebiet um sukzessive Schritttinnovationen, deren Zusatznutzen sich u.a. wie bei Damoctocog alfa pegol bei nachgewiesener Wirksamkeit und Sicherheit an der weiter verringerten Applikationshäufigkeit festmachen lässt.</p>	
<p>4. Kritikpunkte zur Recherchestrategie</p> <p>Unter dem Abschnitt 2.7.3.1 „<i>Methodik der Informationsbeschaffung</i>“ führt das IQWiG mit Bezug auf die bibliografische Recherche aus, dass der pU die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durchgeführt habe, diese Recherche aber nicht geeignet sei, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.</p> <p>Das IQWiG nennt folgende Gründe: Es sei fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE und Embase in ausreichender Sensitivität umgesetzt worden seien. Der pU habe bei den Recherchen in MEDLINE und Embase keine aktuellen bzw. validierten Studienfilter verwendet. Darüber hinaus schließe der pU in Embase bestimmte Publikationstypen wie „Letter“ aus. Iansavichene et al (2008) (10) wiesen darauf hin, dass einige RCTs als „Letter“ publiziert würden und „Letter“ daher nicht durch eine einfache NOT-Verknüpfung auszuschließen seien.</p> <p>Bayer ist, als Zulassungshalter von Damoctocog alfa pegol (Jivi®), der Auffassung, über jegliche Studie, die dieses Arzneimittel vor Zulassung in irgendeinem ihrer Studienarme einsetzt, informiert zu sein. Somit sind unabhängig von der</p>	<p>Auch dieser Einwand wird zur Kenntnis genommen, hat jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Bayer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>durchgeführten bibliografischen Recherche keine weiteren als die in dem eingereichten Dossier genannten Studien auffindbar. Das Vorgehen der bibliografischen Recherche wird an den Ergebnissen gemessen. Es gilt somit, dass unterschiedliche Wege diese Ergebnisse erzielen (Dintsios & Niederstadt 2016) (11). Unterschiedliche Recherchestrategien können durch verschiedene Sensitivitäten und Spezifitäten charakterisiert sein, letztlich zählt die Präzision der Recherchestrategie. Diese ist durch das Vorgehen von Bayer in ausreichendem Maße gewährleistet. In Anbetracht der Tatsache, dass das IQWiG selbst auch keine RCTs identifizieren konnte, geht Bayer davon aus, dass seine Recherche zu RCTs durchaus geeignet war, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.</p> <p>Hinsichtlich der NOT-Verknüpfung zu „Letter“ in der Embase Recherche und der nach Auffassung des IQWiG hierdurch potenziellen Nichtidentifizierung von als „Letter“ publizierten Ergebnissen aus RCTs möchte Bayer zum einen darauf hinweisen, dass lansavichene et al. sich auf die Zeit vor über einer Dekade beziehen. Bereits damals hatte die Häufigkeit dieses Vorgehens, wie von den Autoren selbst angegeben rapide abgenommen. Zum zweiten existieren mittlerweile internationale Zeitschriften wie beispielsweise „Journal of Pharmaceutical negative Results“ oder „Journal of Negative and No positive Results“ bzw. das ehemalige „BMC Journal of Negative Results in BioMedicine“, die sich auf die Publikation von negativen Ergebnissen spezialisiert haben. Darüber hinaus publizieren auch hoch angesehene medizinischen Journals nun auch negative Ergebnisse immer öfter, so dass der primäre Auslöser, RCT Ergebnisse in Form von „Lettern“ zu berichten, obsolet geworden ist.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer

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

Literaturverzeichnis

1. Damoctocog alfa pegol (Jivi®) AMNOG Dossier Modul 3, 2019-01-01-D-425
2. Coyle TE, Reding MT, Lin JC, Michaels LA, Shah A, Powell J. Phase I study of BAY 94-9027, a PEGylated B-domain-deleted recombinant factor VIII with an extended half-life, in subjects with hemophilia A. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2014;12(4):488-96.
3. Reding MT, Ng HJ, Poulsen LH, Eyster ME, Pabinger I, Shin HJ, et al. Safety and efficacy of BAY 94-9027, a prolonged-half-life factor VIII. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2017;15(3):411-9.
4. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. Draft. 12 Oktober 2017. EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 rev. 2, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2017. p. 1-24
5. Fachinformation Jivi®
6. Fachinformation Adynovi®
7. EMA/CHMP/BPMP/1619 rev. 3, 28. Juli 2018
8. IQWiG Allgemeine Methoden, Version 5.0, 10.07.2017
9. IQWiG-Berichte – Nr. 305, 2015
10. Iansavichene AE *et al*, *Annals of Internal Medicine* 2008; Vol 148(9):714 - 715
11. Dintzis CM & C Niederstadt, *J Clin Epidemiol* 2016, Vol 69: 262-263

5.2 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	09.04.2019
Stellungnahme zu	Damoctocog alfa pegol / Jivi®
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01. April 2019 veröffentlichte das Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) die Nutzenbewertung zu Damocotocog alfa pegol (Jivi®) der Bayer Vital AG.</p> <p>Folgenden Aspekt möchte die Roche Pharma AG in der vorliegenden Indikation „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel)“ in einer allgemeinen Anmerkung aufgreifen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Operationalisierung des Endpunkts Blutungen als patientenrelevanter Endpunkt in der Hämophilie A 	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Die annualisierte Blutungsrate gilt als einer der wichtigsten Endpunkte zur Bewertung der Wirksamkeit einer Therapie zur Behandlung der Hämophilie A. Um die Effektivität unterschiedlicher Präparate in der Vermeidung bzw. Reduktion von Blutungsraten zu vergleichen, ist eine eindeutige Definition und Operationalisierung der berichteten Blutungsraten unerlässlich.</p> <p>Fortschritte der letzten Jahre in der Behandlung der Hämophilie A umfassen nicht nur neuartige Therapieansätze, sondern auch Weiterentwicklungen bezüglich der Erhebung der patientenrelevanten Endpunkte zur umfassenden Beurteilung von Blutungen.</p>	<p>Die Ausführungen zum Endpunkt werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>[...]</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Damocotocog alfa pegol vor. Der G-BA betrachtet die dargelegten Ergebnisse insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Zusatznutzen von Damocotocog alfa pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten zu können. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist für die pivotale Studie „13024“ der Endpunkt annualisierte Blutungsrate (ABR) als „alle Blutungen“ dargestellt. Alle Blutungen werden definiert als die Summe aus Spontanblutungen und traumatischen Blutungsepisoden (z. B. Modul 4A, Tabelle 4-37). Aus dem Begriff „alle Blutungen“ geht jedoch nicht hervor, ob alle aufgetretenen Blutungen berücksichtigt wurden, oder ob Blutungen nur gezählt wurden, wenn eine Bedarfsbehandlung mit FVIII zur Kontrolle von Blutungen erforderlich war. Dies wird erst ausführlicher in „Anhang E: Methodik der eingeschlossenen Studien“ beschrieben. Demnach wurden alle Blutungsereignisse nach Behandlungsbeginn (Visite 2) mit Damoctocog alfa pegol entsprechend der Schwere und Lokalisation der Blutung behandelt und die Behandlung bei Bedarf wiederholt (siehe Modul 4A, Tabelle 4-141 (Anhang)).</p> <p>Der Begriff „alle Blutungen“ ist irreführend, da dieser auch „unbehandelte Blutungen“ einschließen kann. Um die Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu gewährleisten, in denen zwischen „allen“ („behandelt“ / „unbehandelt“) und „behandelten“ Blutungen unterschieden wird, sollte für die vorliegende Nutzenbewertung die Bezeichnung „behandelte Blutungen“ gewählt werden.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auch Blutungsraten der behandelten Gelenk- und Zielgelenkblutungen könnten zu einem klareren Bild über die Vorteile des zu bewertenden Arzneimittels in der prophylaktischen Anwendung gegenüber der Bedarfsbehandlung führen. Die internationale Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseologie (International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)) hat diese Definitionen in einer Übersichtsarbeit als die relevanten Zielkriterien in der Hämophilie definiert (1)</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

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)
	Nicht zutreffend	

Literaturverzeichnis

1. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A. Definitions in hemophilia: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014; 12(11):1935–9.

5.3 Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	15.04.2019
Stellungnahme zu	Damoctocog alfa pegol / Jivi®
Stellungnahme von	Novo Nordisk Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.04.2019 hat der G-BA die Nutzenbewertung des IQWiG von Damoctocog alfa pegol im Anwendungsgebiet „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel)“ veröffentlicht. Die Bewertung erfolgte im Vergleich gegen die von Bayer festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) „rekombinante Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate“. Diese Vergleichstherapie entspricht einer der Alternativen, die vom G-BA als zVT bestimmt worden sind.</p> <p>In der Dossierbewertung A18-86 kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen von Damoctocog alfa pegol gegenüber der zVT nicht belegt werden könne, da keine geeigneten Daten vorgelegt worden seien.</p> <p>Bayer erklärt in seinem Dossier, dass mit dem halbwertszeitverlängerten Faktor VIII-Präparat Damoctocog alfa pegol eine im Vergleich zu Faktor VIII-Präparaten mit Standard-Halbwertszeit verringerte Injektionsfrequenz möglich sei. Hiervon leitet Bayer einen patientenrelevanten Zusatznutzen ab, welcher damit begründet wird, dass die längeren injektionsfreien Intervalle die Lebensqualität der Hämophilie-Patienten positiv beeinflussen, da intravenöse Injektionen eine hohe Belastung im Versorgungsalltag darstellen. Außerdem können die selteneren Injektionen dazu beitragen, die Therapieadhärenz der Patienten zu steigern. Dies könne wiederum das Blutungsrisiko verringern und habe dadurch positive Auswirkungen auf den Therapieerfolg. Zudem könne das verringerte Injektionsintervall das Risiko für das Auftreten unerwünschter Ereignisse in Form von injektionsbedingten Nebenwirkungen (z. B. der Verlust der oberflächlichen Venen, oberflächliche Venenthrombosen und lokale</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor VIII-Mangel)</u></p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Damoctocog alfa pegol wie folgt bewertet:</p> <p>Für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Damoctocog alfa pegol keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Als weitere Untersuchungen werden die beiden nicht vergleichenden Zulassungsstudien 13024 und 13401 im Dossier dargestellt.</p> <p>Bei der Studie 13024 handelt es sich um eine offene, vierarmige, teil-randomisierte Studie zum Vergleich der Bedarfsbehandlung gegenüber einer prophylaktischen Behandlung (3 verschiedene Behandlungsregime) mit Damoctocog alfa pegol bei vorbehandelten Jugendlichen (12 bis < 18 Jahre) und erwachsenen, männlichen Patienten (≥ 18 bis 65 Jahre) mit schwerer Hämophilie A.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vernarbungen der Venen) reduzieren.</p> <p>Das IQWiG folgt dieser Begründung nicht. In der Nutzenbewertung argumentiert das IQWiG, dass keine Daten dargestellt worden seien, die den geforderten patientenrelevanten Zusatznutzen aufgrund des verringerten Injektionsintervalls belegen würden. Die von Bayer beschriebene Erhöhung der Lebensqualität, Steigerung der Adhärenz sowie die Risikoreduktion für das Auftreten unerwünschter (injektionsbedingter) Ereignisse seien lediglich theoretische Überlegungen. Da zu diesen patientenrelevanten Endpunkten daher keine vergleichenden Daten gegenüber der Vergleichstherapie vorlägen, lasse sich der Zusatznutzen nicht belegen.</p> <p>Novo Nordisk stimmt der Argumentation von Bayer in dem Sinne zu, dass die Therapie mit halbwertszeitverlängerten Faktor VIII-Präparaten prinzipiell das Potential hat, bei verringerter Injektionsfrequenz dauerhaft höhere Faktor VIII-Talspiegel zu ermöglichen. Dies kann sich positiv auf die Morbidität der Hämophilie-Patienten auswirken, deren subjektiv empfundene Krankheitsbelastung senken und dadurch die Lebensqualität verbessern.</p> <p>Bayer präsentiert zur Herleitung des Zusatznutzens in seinem Dossier die Zulassungsstudien von Damoctocog alfa pegol, die – wie in der Indikation Hämophile A üblich und ausreichend – als nicht-vergleichende Studien durchgeführt worden sind. Dass einarmige Studien zur Zulassung von Damoctocog alfa pegol gerechtfertigt sind, beruht zum einen auf der Empfehlung der EMA-Leitlinie zur klinischen Prüfung human-plasmatischer und rekombinanter Faktor VIII-Produkte und zum anderen auf dem jahrzehntelangen Einsatz der Faktor VIII-Produkte in der Therapie der Hämophilie A, wodurch ihre Wirksamkeit und Sicherheit grundsätzlich als hinreichend gut untersucht und erwiesen gilt.</p>	<p>In der einarmigen, nicht-randomisierten Phase-I-Studie 13401 wurden vorbehandelte männliche Patienten mit schwerer Hämophilie A untersucht. Die Studie untersuchte in zwei Kohorten die Pharmakokinetik von Damoctocog alfa pegol; nach einer Einzeldosis Octocog alfa erhielten die Patienten über einen Zeitraum von 8 Wochen Damoctocog alfa pegol in unterschiedlichen Behandlungsregimen.</p> <p>Die beiden vorgelegten Studien liegen der Zulassung zugrunde. Die Studien können vom G-BA nicht berücksichtigt werden, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zulassen. Ein indirekter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde nicht angestrebt.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Novo Nordisk ist der Ansicht, dass diese nicht-vergleichenden Zulassungsstudien auch für die Herleitung eines Zusatznutzens herangezogen werden können. Für die Nutzenbewertung von Damoctocog alfa pegol wurden, basierend auf den Zulassungsstudien, im Rahmen eines Vorher-Nachher-Vergleichs ergänzend patientenrelevante Endpunkte zwischen der Vortherapie (Baseline) und der Studienmedikation mit Damoctocog alfa pegol verglichen. Dieses Vorgehen entspricht grundsätzlich § 5 Abs. 3 AM-NutzenV, da diese Studien die Evidenz der „best verfügbaren Evidenzstufe“ in der Indikation Hämophilie A darstellen.</p> <p>Aus Sicht von Novo Nordisk sind Vorher-Nachher-Vergleiche bei Faktor VIII-Präparaten durchaus sinnvoll, um den patientenrelevanten Zusatznutzen zu untermauern, der sich schon anhand der geringeren Injektionsfrequenz mit gleichzeitig hohen Talspiegeln ergibt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

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

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme der Shire Deutschland GmbH

Datum	<< 18. April 2019 >>
Stellungnahme zu	<< Damoctocog alfa pegol/Jivi® >>
Stellungnahme von	<< Shire Deutschland GmbH; Shire ist jetzt ein Teil von Takeda >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH, Shire ist jetzt ein Teil von Takeda, Friedrichstraße 149, 10117 Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Entfällt	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH, Shire ist jetzt ein Teil von Takeda, Friedrichstraße 149, 10117 Berlin

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. 10, 1. Absatz	<p>Anmerkung:</p> <p><i>„Am 14. Juli 2017 hat ein Beratungsgespräch zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden (Beratungsanforderung 2017-B-074). Wie im Beratungsgespräch mitgeteilt und in der finalen Fassung der Niederschrift festgehalten, bestimmt der G-BA vorbehaltlich „rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Produkte“ als ZVT für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Damoctocog alfa pegol zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A sind rekombinante Blutgerinnungsfaktor VIII-Produkte (FVIII) mit verlängerter Halbwertszeit.</p> <p>Die grundsätzliche Unterschiedlichkeit von plasmatischen und rekombinant hergestellten Blutgerinnungsprodukten ergibt sich bereits aus den gar nicht vergebenen (Blutprodukte) bzw. verschiedenen (rekombinante Produkte) „International Nonproprietary Names“ (INN). Diese Unterschiedlichkeit spiegelt sich auch in den für Blutgerinnungsprodukte vergebenen ATC-Codes wieder (vgl. DIMDI). Darüber hinaus handelt es sich bei</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH, Shire ist jetzt ein Teil von Takeda, Friedrichstraße 149, 10117 Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>rekombinant hergestellten Faktor VIII-Produkten der dritten Generation um Blutgerinnungsfaktoren ohne Verwendung von humanen oder tierischen Albumin/Plasmaproteinen in Zellkultur und Endformulierung, womit das Risiko der Übertragung von hämatogen übertragbaren Pathogenen ausgeschlossen werden kann (Lieuw et. al.). Aus Sicht der Stellungnehmenden kann die Übertragung der genannten Pathogene für Produkte aus humanem Blutplasma nicht ausgeschlossen werden, so dass diese nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für einen rekombinant hergestellten Blutgerinnungsfaktor VIII heranzuziehen sind.</p> <p>Bei Damoctocog alfa pegol handelt es sich um ein durch PEGylierung halbwertszeitverlängertes Produkt. Dies spiegelt sich auch in den in der Fachinformation aufgeführten Dosierungsinformationen wieder. In einer systematischen Übersichtsarbeit (Mahlangu et al.) wurden bereits Rurioctocog alfa pegol und Efmoroctocog alfa als halbwertszeitverlängerte FVIII-Produkte identifiziert. Da bei der Therapie mit halbwertszeitverlängerten FVIII-Produkten die Applikationsfrequenz im Vergleich zu der Therapie mit rekombinanten nicht-halbwertszeitverlängerten FVIII-Produkten reduziert werden kann, ist aus Sicht der Stellungnehmenden die zweckmäßige Vergleichstherapie für Damoctocog alfa pegol: rekombinante Blutgerinnungsfaktor VIII-Produkte mit verlängerter Halbwertszeit.</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH, Shire ist jetzt ein Teil von Takeda, Friedrichstraße 149, 10117 Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 46, 4. Absatz	<p>Anmerkung:</p> <p><i>„Als Jahresdurchschnittsverbrauch der prophylaktischen Therapie pro Patient wird die Anzahl an benötigten Durchstechflaschen nach wirtschaftlichster Stückelung dargestellt. Jedes Faktor VIII-Produkt wird standardmäßig als Injektionslösung in Durchstechflaschen mit unterschiedlichen I.E. (Packungsgrößen) vertrieben. Typische Stückelungen sind 250 I.E., 500 I.E., 1.000 I.E., 1.500 I.E., 2.000 I.E. und 3.000 I.E. „Wirtschaftlichste Stückelung“ bezeichnet hierbei die geringstmögliche Anzahl an Durchstechflaschen (Packungen), die benötigt wird, um die empfohlene Dosierung pro Gabe bzw. Injektion gemäß Fach-information zu erreichen.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Auch wenn die Berechnung des Verbrauchs der verschiedenen Produkte die formalen Anforderungen erfüllt, geben die daraus resultierenden Ergebnisse aus Sicht des Stellungnehmenden keineswegs die Versorgungsrealität in Deutschland, sondern lediglich eine Scheingenaugigkeit wieder.</p> <p>Der einkalkulierte Verwurf (= Dosis pro Gabe nach</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Es wird der theoretische Jahresverbrauch von Damoctocog alfa pegol sowie der Wirkstoffe (Faktor VIII-Präparate) der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt, der zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A benötigt wird. Der Verbrauch wird gemäß der jeweiligen Fachinformation pro Injektion für die relevanten Altersgruppen (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 das durchschnittliche Gewicht eines männlichen Erwachsenen von 85,0 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“, angenommen¹⁷. Für das zugrundeliegende Durchschnittsgewicht (kg) in der jeweiligen männlichen Altersgruppe von 12 bis unter 18 Jahren wurde der Mittelwert der Altersgruppe von 61,8 kg verwendet.</p> <p>Grundsätzlich können in einigen Fällen, insbesondere bei jüngeren</p>

¹⁷ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 11.09.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH, Shire ist jetzt ein Teil von Takeda, Friedrichstraße 149, 10117 Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wirtschaftlichster Stücklung abzüglich berechneter Dosis auf Basis des durchschnittlichen Körpergewichts und Dosierungsempfehlung gemäß Fachinformation) findet sich in der dargestellten Form nicht in der praktischen Anwendung wieder. Im Regelfall wird die Dosierung an die individuellen Bedürfnisse des einzelnen Patienten angepasst und innerhalb der in den jeweiligen Fachinformationen angegebenen Spannen dosiert. Die behandelnden Ärzte passen dabei in Abstimmung mit den Patienten die Dosierungsschemata gewöhnlich so an, dass es nicht zu Verwurf kommt.</p>	<p>Patienten, kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.</p> <p>Da Faktor VIII-Präparate nach Rekonstitution nur maximal 24 Stunden aufbewahrt werden können, muss ein Verwurf berücksichtigt werden; folglich wird der Verbrauch pro Injektion abgebildet.</p> <p>Der Verbrauch an Durchstechflaschen bzw. Fertigspritzen wurde auf der Grundlage des gewichtadjustierten Bedarfs an I.E. Faktor-VIII/ Injektion packungsgrößenoptimiert gestückelt. So wurde zum Beispiel für einen Erwachsenen mit einem Bedarf an 1.686 I.E./Injektion diese zusammengesetzt aus drei Durchstechflaschen mit jeweils 1.000 I.E., 500 I.E. und 250 I.E. Faktor- VIII.</p>

Literaturverzeichnis

- DIMDI ATC-Klassifikation:
<https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/anzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2019.pdf>
- Liew K., Many factor VIII products available in the treatment of hemophilia A: an embarrassment of riches? *J Blood Med.* 2017; 8: 67–73.
- Mahlangu J., Young G., Hermans C., Blanchette V., Berntorp E., Santagostino E.. Defining extended half-life rFVIII—A critical review of the evidence. *Haemophilia.* 2018 May;24(3): 348-358.

5.5 Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Datum	30.04.2019
Stellungnahme zu	Damoctocog alfa pegol/ Jivi®
Stellungnahme von	Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einführung:</p> <p>Gegenstand der vorliegenden Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Damoctocog alfa pegol (Dossierbewertung A18-86) gemäß § 35a SGB V durch das IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen), die am 01.04.2019 veröffentlicht wurde (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2019).</p> <p>Die Verantwortung für diese Bewertung liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird durch den G-BA zur Anhörung gestellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.</p> <p>Damoctocog alfa pegol ist indiziert für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) (Bayer AG, 2019). Die zugrundeliegende Nutzenbewertung dient der Bewertung des Zusatznutzens von Damoctocog alfa pegol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Gemäß den Vorgaben des G-BA sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet. Mit dem Wirkstoff Efmoroctocog alfa (Elocta®) vertreibt die Swedish Orphan Biovitrum GmbH in Deutschland ein rekombinantes, halbwertzeit-verlängertes Faktor-VIII-Präparat, welches zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A Patienten an allen Altersklassen</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zugelassen ist (Swedish Orphan Biovitrum GmbH, 2019).</p> <p>Stellungnahme zur Nutzenbewertung in der Gesamtschau:</p> <p>In den nachfolgenden Abschnitten nimmt die Swedish Orphan Biovitrum GmbH (im folgenden Sobi genannt) Stellung zu allgemeinen Aspekten der Nutzenbewertung von Damoctocog alfa pegol (Jivi[®]).</p> <p>Der Aussage, die das IQWiG zum Gesamtergebnis trifft, stimmt Sobi zu: „ein Zusatznutzen ist (...) nicht belegt.“ (vgl. S. 4 der Nutzenbewertung) (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2019).</p> <p>Sobi möchte weiterführend darauf hinweisen, dass laut Assessment Report der European Medicines Agency (EMA) ein Einfluss des Moleküls, insbesondere des konjugierten 60 kDa großen PEG-Moleküls, auf den menschlichen Organismus wie z.B. zelluläre PEG-Akkumulation oder Immunreaktionen auf das PEG-Molekül nicht auszuschließen ist.</p> <p>So schreibt die EMA in ihrem Assessment Report: <i>“The PEG related immune response which occurs mainly in young children is expected to occur also in PUPs in addition to the well-known FVIII inhibitor risk (approximately 30%). The combined risks for immune response to FVIII and to the PEG moiety may result in a substantial proportion of patients being unable to be treated with Jivi in this population.”</i> (European Medicines Agency, 2018).</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Damoctocog alfa pegol wie folgt bewertet:</p> <p>Für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Damoctocog alfa pegol keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Als weitere Untersuchungen werden die beiden nicht vergleichenden Zulassungsstudien 13024 und 13401 im Dossier dargestellt.</p> <p>Bei der Studie 13024 handelt es sich um eine offene, vierarmige, teil-randomisierte Studie zum Vergleich der Bedarfsbehandlung gegenüber einer prophylaktischen Behandlung (3 verschiedene Behandlungsregime) mit Damoctocog alfa pegol bei vorbehandelten Jugendlichen (12 bis < 18 Jahre) und erwachsenen, männlichen Patienten (≥ 18 bis 65 Jahre) mit schwerer Hämophilie A.</p> <p>In der einarmigen, nicht-randomisierten Phase-I-Studie 13401 wurden vorbehandelte männliche Patienten mit schwerer Hämophilie A untersucht. Die Studie untersuchte in zwei Kohorten die Pharmakokinetik von Damoctocog alfa pegol; nach einer Einzeldosis</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unerwünschte Wirkungen durch die Akkumulation von PEG treten möglicherweise erst nach einer mehrjährigen Behandlung auf. <i>“From non-clinical studies with other PEGylated products, there is a possible risk of accumulation of PEG causing vacuolation in tissues such as in the brain structures and kidney as seen in animal studies. The implication of this finding in humans is unclear.”</i> (European Medicines Agency, 2018). Da im Rahmen des Zulassungsprozesses von Jivi® die Extrapolation präklinischer Daten ähnlicher PEG-Moleküle sowie ausschließlich Daten mit begrenzter Langzeitaussagefähigkeit zum Einsatz kamen wurden seitens der EMA weitere Auflagen ausgesprochen, um dieser Thematik nachzugehen. <i>„In order to investigate the potential effects of PEG accumulation in the choroid plexus of the brain and other tissues/organs, the MAH should conduct and submit the results of a non-interventional postauthorisation safety study according to an agreed protocol. In addition, the MAH shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation.”</i> (European Medicines Agency, 2018).</p> <p>Da Hämophilie-A-Patienten lebenslang auf eine FVIII-Substitution angewiesen sind, möchte Sobi darauf hinweisen, dass dieses Risiko insbesondere bei Prophylaxe-Patienten nicht zu vernachlässigen ist.</p> <p>Stellungnahme zu weiteren methodischen Aspekten:</p> <p><u>Verbrauch und Jahrestherapiekosten</u></p> <p>Sobi hält die Darstellung der Jahresverbrauchsspannen in der</p>	<p>Octocog alfa erhielten die Patienten über einen Zeitraum von 8 Wochen Damoctocog alfa pegol in unterschiedlichen Behandlungsregimen.</p> <p>Die beiden vorgelegten Studien liegen der Zulassung zugrunde. Die Studien können vom G-BA nicht berücksichtigt werden, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zulassen. Ein indirekter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde nicht angestrebt.</p> <p>Es wird der theoretische Jahresverbrauch von Damoctocog alfa pegol sowie der Wirkstoffe (Faktor VIII-Präparate) der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt, der zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A benötigt wird. Der Verbrauch wird</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzenbewertung des IQWiG sowie die damit zusammenhängende Spruchpraxis des G-BA in zurückliegenden Verfahren in der Hämophilie für nicht plausibel. Durch die Spruchpraxis des G-BA werden Jahrestherapiekosten angenommen, die in der Versorgungsrealität nicht unter einer Prophylaxe-Therapie von Hämophilie-A-Patienten ohne Hemmkörper auftreten. Sobi bittet das IQWiG und den G-BA dies in zukünftigen Nutzenbewertungsverfahren zu berücksichtigen, da sich ansonsten für halbwegszeit-verlängerte Gerinnungsfaktoren falsch hohe Jahrestherapiekosten ergeben würden.</p>	<p>gemäß der jeweiligen Fachinformation pro Injektion für die relevanten Altersgruppen (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 das durchschnittliche Gewicht eines männlichen Erwachsenen von 85,0 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“, angenommen¹⁸. Für das zugrundeliegende Durchschnittsgewicht (kg) in der jeweiligen männlichen Altersgruppe von 12 bis unter 18 Jahren wurde der Mittelwert der Altersgruppe von 61,8 kg verwendet.</p> <p>Grundsätzlich können in einigen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.</p> <p>Da Faktor VIII-Präparate nach Rekonstitution nur maximal 24 Stunden aufbewahrt werden können, muss ein Verwurf berücksichtigt werden; folglich wird der Verbrauch pro Injektion abgebildet.</p> <p>Der Verbrauch an Durchstechflaschen bzw. Fertigspritzen wurde auf der Grundlage des gewichtadjustierten Bedarfs an I.E. Faktor-VIII/ Injektion packungsgrößenoptimiert gestückelt. So wurde zum Beispiel für einen Erwachsenen mit einem Bedarf an 1.686 I.E./Injektion diese zusammengesetzt aus drei Durchstechflaschen mit jeweils 1.000 I.E., 500 I.E. und 250 I.E. Faktor- VIII.</p>

¹⁸ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 11.09.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.: 13, 2.7.8.2, Abs. 3	<p><u>Anmerkung bzgl. des patientenrelevanten Nutzens halbwertzeitverlängerter Faktortherapien in der Prophylaxebehandlung der Hämophilie A:</u></p> <p>Das IQWiG schreibt: „Des Weiteren sieht der pU im Rahmen einer Prophylaxetherapie eine Verringerung der Anwendungsfrequenz von bis zu einmal pro Woche gegenüber nicht halbwertzeitverlängernden rekombinanten Faktor VIII-Produkten und damit einen patientenrelevanten Zusatznutzen durch eine Erhöhung der Lebensqualität, eine gesteigerte Adhärenz sowie eine Risikoreduktion für das Auftreten unerwünschter Wirkungen (injektionsbedingter Nebenwirkungen). Aus den theoretischen Überlegungen des pU ohne vergleichende Daten gegenüber der Vergleichstherapie, lässt sich jedoch keine Zusatznutzen ableiten. (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2019).</p> <p>Sobi weist an dieser Stelle darauf hin, dass es sich bei den genannten Effekten einer Prophylaxetherapie mit halbwertzeitverlängerten Faktorpräparaten keineswegs um theoretische Überlegungen handelt, sondern bereits zugelassene halbwertzeitverlängerter Faktorpräparate wie bspw. Efmoroctocog alfa über eine breite Datenlage aus der Versorgungsrealität verfügen, die</p>	Es wird auf die Kommentierung der Stellungnahme auf S. 62 und 63 verwiesen.

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>diese Punkte belegen. Im Folgenden werden exemplarisch einige bereits veröffentlichte Studien- und Real World Daten präsentiert, die die patientenrelevanten Effekte einer Behandlung mit halbwertzeit-verlängerter Faktor-VIII-Therapie zeigen.</p> <p><u>Patientenindividuelle Therapieziele:</u></p> <p>Die Hämophilie und insbesondere ihre Symptomatik unterscheidet sich teilweise deutlich von Patient zu Patient. Faktoren wie die Schwere der Erkrankung, die Pharmakokinetik, die Blutungsneigung, aber auch das Alter, die Krankheitsgeschichte und die Lebensweise sind individuelle Bestandteile, an denen Arzt und Patient die Therapieziele und damit die Hämophiliebehandlung ausrichten.</p> <p>Durch eine verlängerte Halbwertszeit des Faktor-VIII-Präparats erhalten Arzt und Patient die Möglichkeit einer Flexibilisierung der Prophylaxetherapie sowie einer Optimierung der individuellen Therapieziele. Mit Blick auf den direkten Vergleich zu einer Prophylaxetherapie unter Standard-Halbwertszeit-Präparaten können bei Umstellung entsprechend eine Verringerung der Injektionsfrequenz, eine Erhöhung der Faktor-Spiegel und damit eine Verbesserung des Schutzes vor Blutungen oder auch eine Reduktion des Faktorverbrauchs realisiert werden (Berntorp, 2016).</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>Nicht unmittelbar patientenrelevante Endpunkte können als Surrogatendpunkte für patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden. Vorteile des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die sich aus Surrogatparametern ergeben, sollten sich jedoch in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, beispielsweise hinsichtlich der Verringerung von Krankheitssymptomen, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen.</p>

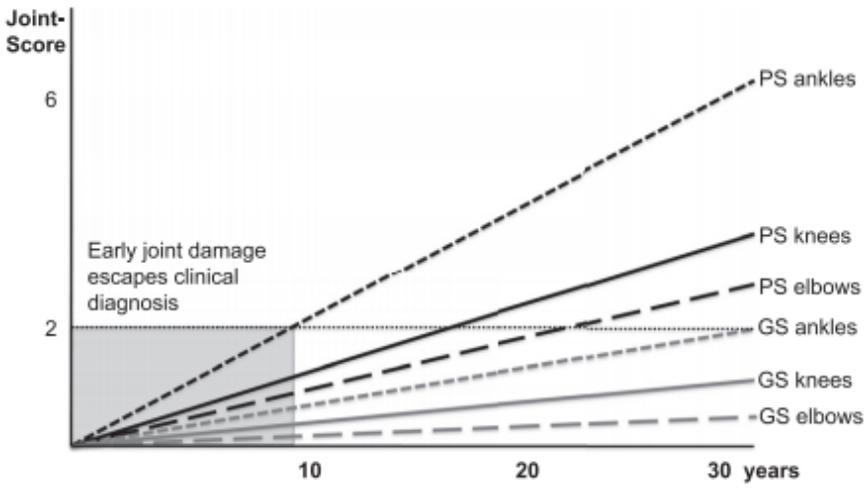
Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>So zeigen aktuelle Interimsdaten der nicht-interventionellen PREVENT Studie bei Hämophilie A Patienten eine Abnahme der medianen Injektionsanzahl pro Woche von 3,0 auf 2,3 nach Umstellung von konventionellem FVIII auf rFVIIIFc. In gleicher Studie gaben die behandelnden Ärzte bei 67,6% der Patienten an, dass eine Verringerung der Injektionsfrequenz bei gleichzeitigem Erhalt des Schutzlevels der maßgebliche Grund für die Umstellung auf ein halbwertzeit-verlängertes Präparat war (Tiede, 2019).</p> <p>Ein weiterer wichtiger Aspekt der Nutzung halbwertzeit-verlängerte Faktorpräparate ist die Möglichkeit der Realisierung erhöhter Faktor-Spiegel durch bspw. den Erhalt des Therapieregimes. Da das Risiko für das Eintreten von Gelenkblutungen, aber auch spontaner Durchbruchblutungen mit der Höhe des Talspiegels korreliert, stellt die Erhöhung des Faktor-Spiegels ein wichtiges Therapieziel in der Behandlung der Hämophilie dar und sollte somit auch als patientenrelevant anerkannt werden (den Uijl, 2011; Klamroth, 2015; Mahlangu, 2014). Die Tatsache, dass eine halbwertzeit-verlängerte Faktorprophylaxe bei gleichbleibender Injektionsfrequenz und Dosierung zu einer Senkung der annualisierten Blutungsraten (ABRs), aber auch zu einer Verbesserung weiterer patientenrelevanter Aspekte wie dem Gelenkstatus und der physischen Aktivität oder aber einer Reduktion des Schmerzlevels beiträgt, sind entscheidend für eine optimale Versorgung der Patienten und stellen einen signifikanten</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fortschritt in der Hämophilietherapie dar (Berntorp, 2016; Mahlangu, 2014; Klamroth, 2015).</p> <p><u>Gelenkgesundheit:</u></p> <p>Eines der wichtigsten langfristigen Therapieziele in der Hämophilie ist der Erhalt der Gelenkgesundheit. Schwere Gelenkblutungen, aber auch häufig auftretende Mikroblutungen in den Gelenken fördern das Risiko dauerhafter Gelenkschädigungen und hämophiliebedingter Arthropathien. Die gravierende Verringerung der Bewegungsfähigkeit bis hin zur Versteifung der Gelenke können die langfristige Folge sein und eine frühzeitige Immobilisierung der Patienten verschärfen. Eine Arbeit von Den Uijl aus dem Jahr 2011 zeigt, dass bereits 94,4% der Patienten mit schwerer Hämophilie im Alter von 20 Jahren unter regelmäßigen Gelenkblutungen leiden (den Uijl, 2011).</p> <p>Der Status der Gelenkgesundheit bei Hämophilie Patienten lässt sich dabei mit Hilfe von standardisierten Messverfahren erfassen und in verschiedene Gelenk-spezifische Scores überführen (u. a. Haemophilia Joint Health Score (HJHS), Petterson Score, Gilbert Score, etc.). Oldenburg et al. konnten in einer Arbeit aus dem Jahr 2015 zeigen, dass das Risiko für eine hämophiliebedingte Gelenkarthropathie im Laufe der Erkrankung kontinuierlich zunimmt und die Vermeidung von Gelenkblutungen daher ein zentrales Ziel</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

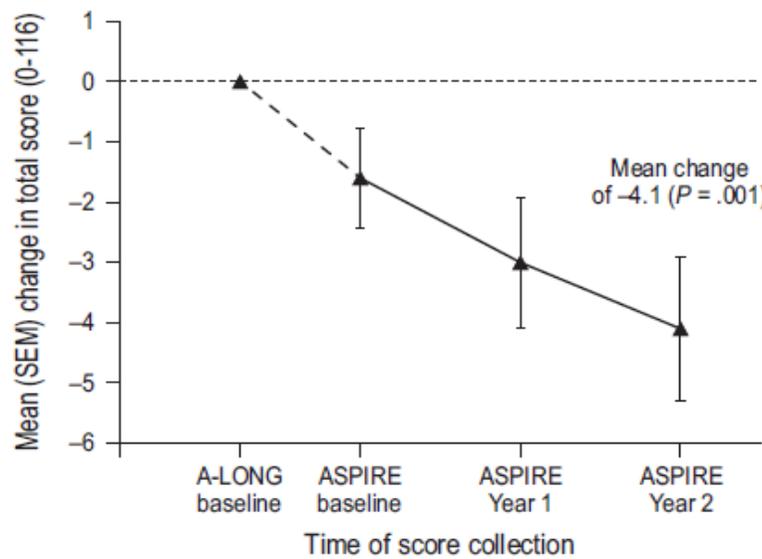
Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Hämophilietherapie darstellt (Oldenburg J. , 2015).</p>  <p>The graph plots Joint Score (y-axis, 0 to 6) against Age in years (x-axis, 0 to 30). A horizontal dotted line at score 2 is labeled 'Early joint damage escapes clinical diagnosis'. A shaded area under the lines from age 0 to 10 is also labeled 'Early joint damage escapes clinical diagnosis'. Six lines represent different joint types and treatments: PS ankles (highest score), PS knees, PS elbows, GS ankles, GS knees, and GS elbows (lowest score). All lines show an upward trend over time.</p> <p>Abbildung 1: Joint Score in Abhängigkeit des Alters (PS: Petterson Score; GS: Gilbert Score) (Oldenburg J. , 2015)</p> <p>Faktorsubstitutionstherapien mit verlängerter Halbwertszeit besitzen, im Vergleich zu konventionellen Faktorthera­pien, durch die Erhöhung des Faktorspiegels das Potenzial einen umfassenden Schutz für die Gelenke zu gewährleisten und den Erhalt der Mobilität</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zu fördern. Dazu untersuchten Oldenburg et al. 47 Patienten nach Umstellung auf eine halbwertzeit-verlängerte Faktortherapie mit rFVIII Fc hinsichtlich der Entwicklung ihres Gelenkstatus. Alle Patienten besaßen dabei eine Mindest-Follow-up-Zeit von zwei Jahren und zum Einsatz kam der modifizierte Haemophilia Joint Health Score (mHJHS). Die Ergebnisse zeigen, dass durch die Umstellung auf das halbwertzeit-verlängerte rFVIII Fc eine signifikante Verbesserung des Gelenkstatus realisiert werden konnte. Die Verbesserung trat dabei sowohl bei Patienten unter Bedarfs- als auch unter Prophylaxetherapie ein (Oldenburg J. e., 2018).</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
<div style="text-align: center;">  <p>Mean (SEM) change in total score (0-116)</p> <p>Time of score collection</p> <table border="1" data-bbox="286 1069 1075 1109"> <thead> <tr> <th>Total score, mean (n = 47)</th> <th>A-LONG baseline</th> <th>ASPIRE baseline</th> <th>ASPIRE Year 1</th> <th>ASPIRE Year 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>23.4</td> <td>21.9</td> <td>20.4</td> <td>19.3</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p>Abbildung 2: Mittlere Veränderung des modified Haemophilia Joint Health Scores im Zeitverlauf nach Umstellung auf rFVIIIFC (Oldenburg J. e., 2018)</p> <p>Die Tatsache, dass der mHJHS eine Vielzahl von Gelenk-bezogenen Komponenten berücksichtigt, unterstreicht die</p>		Total score, mean (n = 47)	A-LONG baseline	ASPIRE baseline	ASPIRE Year 1	ASPIRE Year 2		23.4	21.9	20.4	19.3	
Total score, mean (n = 47)	A-LONG baseline	ASPIRE baseline	ASPIRE Year 1	ASPIRE Year 2								
	23.4	21.9	20.4	19.3								

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	unmittelbare Patientenrelevanz, die eine Verbesserung des Gelenkstatus für den einzelnen Patienten und die gesamte Versorgung der Hämophilie hat.	
S.: 15, 3.1.2	<p><u>Anmerkung zum therapeutischen Bedarf neuer halbwertzeitverlängerter Faktortherapien in der Hämophilie A:</u></p> <p><i>Das IQWiG schreibt: „Der pU sieht einen hohen medizinischen Bedarf an neuen Therapieoptionen, die die erforderliche Applikationsfrequenz reduzieren und einen kontinuierlich hohen Faktor-VIII-Talspiegel im Rahmen der prophylaktischen Anwendung ermöglichen. Damoctocog alfa pegol deckt nach Aussage des pU diesen Bedarf, da es im Vergleich zu anderen Faktor-VIII-Präparaten eine verringerte Applikationsfrequenz aufweist. Außerdem ermögliche Damoctocog alfa pegol einen kontinuierlich hohen Faktor-VIII-Talspiegel aufgrund einer verlängerten Halbwertszeit.“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2019).</i></p> <p>Sobi möchte an dieser Stell noch einmal darauf hinweisen, dass mit Efmoroctocog alfa (Elocta®) und Rurioctocog alfa pegol</p>	<p>[...]</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Damoctocog alfa pegol keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Als weitere Untersuchungen werden die beiden nicht vergleichenden Zulassungsstudien 13024 und 13401 im Dossier dargestellt.</p> <p>Bei der Studie 13024 handelt es sich um eine offene, vierarmige, teil-randomisierte Studie zum Vergleich der Bedarfsbehandlung gegenüber einer prophylaktischen Behandlung (3 verschiedene Behandlungsregime) mit Damoctocog alfa pegol bei vorbehandelten Jugendlichen (12 bis < 18 Jahre) und erwachsenen, männlichen Patienten (≥ 18 bis 65 Jahre) mit schwerer Hämophilie A.</p> <p>In der einarmigen, nicht-randomisierten Phase-I-Studie 13401 wurden vorbehandelte männliche Patienten mit schwerer Hämophilie A untersucht. Die Studie untersuchte in zwei Kohorten die Pharmakokinetik von Damoctocog alfa pegol; nach einer</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(Adynovi®) im Bereich der Hämophilie A bereits zwei zugelassene Faktorpräparate mit verlängerter Halbwertszeit existieren (Swedish Orphan Biovitrum GmbH, 2019; Baxalta Innovations GmbH, 2019). Insbesondere mit Efmoroctocog alfa steht den Patienten und Ärzten ein Präparat mit Zulassung für alle Altersklassen (auch <12 Jahre) sowie mit einer natürlichen Technologie zur Halbwertszeitverlängerung (Fc-Fusion) zur Verfügung.</p>	<p>Einzeldosis Octocog alfa erhielten die Patienten über einen Zeitraum von 8 Wochen Damoctocog alfa pegol in unterschiedlichen Behandlungsregimen.</p> <p>Die beiden vorgelegten Studien liegen der Zulassung zugrunde. Die Studien können vom G-BA nicht berücksichtigt werden, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zulassen. Ein indirekter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde nicht angestrebt.</p>

Literaturverzeichnis

- Baxalta Innovations GmbH. (2019). Fachinformation Adynovi.
- Bayer AG. (2019). Fachinformation Jivi.
- Berntorp, E. et al. (2016). Dosing regimens, FVIII levels and estimated haemostatic protection with special focus on rFVIII-Fc. *Haemophilia*, S. 1-8.
- den Uijl, I. (2011). *Variation in FVIII / FIX activity in haemophilia: classification and clinical implications*.
- European Medicines Agency. (2018). *Public Assessment Report Jivi*. Von https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jivi-public-assessment-report_en.pdf abgerufen
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). (18. 04 2019). *IQWiG Berichte - Nr. 745 Damoctocog alfa pegol (Hämophilie A) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Von Gemeinsamer Bundesausschuss: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2857/2019-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Damoctocog-alfa-pegol_D-425.pdf abgerufen
- Klamroth, R. et al. (2015). Subject-reported Changes in Physical Activity During the A-LONG Study of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII-Fc) for Severe Haemophilia A. *Kongressposter PP035: 8th Annual Congress of the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD)*.
- Mahlangu, J. et al. (2014). Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood*, 123(3), S. 317-325.
- Oldenburg, J. (2015). Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood*, 125(13), S. 2038-2044.
- Oldenburg, J. et al. (2018). Improved joint health in subjects with severe haemophilia A treated prophylactically with recombinant factor VIII Fc fusion protein. *Haemophilia*, 24, S. 77–84.
- Swedish Orphan Biovitrum GmbH. (2019). Fachinformation Elocta.
- Tiede, A. et al. (2019). Baseline data from a 24-month, prospective, non-interventional, multicentre study in Germany to evaluate the real-world usage and effectiveness of rFVIII-Fc and rFIX-Fc in patients with haemophilia A or B (PREVENT). *Kongressposter P059: 63rd Annual Meeting of the Society of Thrombosis and Haemostasis Research (GTH)*.

5.6 Stellungnahme der DGHO und GTH

Datum	23. April 2019
Stellungnahme zu	Damoctocog alfa pegol
Stellungnahme von	DGHO, GTH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die Frühe Nutzenbewertung von Damoctocog alfa pegol (Jivi®) ist bereits das siebte Verfahren zur frühen Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels für die Therapie und Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie A. Damoctocog alfa pegol ist zugelassen für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren. Damoctocog alfa pegol ist nicht zugelassen für bisher unbehandelte Patienten. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie entweder rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor-VIII-Präparate festgelegt. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Indikationen, zweckmäßige Vergleichstherapie, Vorschläge von pharmazeutischem Unternehmer und IQWiG zur Festlegung des Zusatznutzens sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Damoctocog alfa pegol</p> <table border="1" data-bbox="147 967 1341 1284"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppen</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>keine</td> <td>FVIII-Präparate rekombinant oder aus humanem Plasma gewonnen</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p>	Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	keine	FVIII-Präparate rekombinant oder aus humanem Plasma gewonnen	nicht quantifizierbar	-	nicht belegt	-	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
Subgruppen			ZVT	pU		IQWiG											
	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit												
keine	FVIII-Präparate rekombinant oder aus humanem Plasma gewonnen	nicht quantifizierbar	-	nicht belegt	-												

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Damoctocog alfa pegol ist ein weiteres, rekombinantes, halbwertsverlängertes Faktor-VIII(FVIII)-Präparat für Patienten mit substitutionspflichtiger Hämophilie A. Besonderheit ist seine Pegylierung, wodurch die Prophylaxe-Intervalle verlängert werden können. • Bei Patienten mit niedrigem Blutungsrisiko unter FVIII-Substitution ist die prophylaktische Wirksamkeit von Damoctocog alfa pegol auch bei Verlängerung der Applikationsintervalle auf 5 und 7 Tage hoch. Die annualisierten Blutungsraten liegen im Bereich anderer FVIII-Präparate. • Eine Bildung von Anti-FVIII-Antikörpern wurde unter Damoctocog alfa pegol in der Zulassungsstudie nicht beobachtet. • Daten direkt vergleichender Studien zu anderen FVIII-Präparaten liegen nicht vor. • Der IQWiG Bericht ist sehr knapp. Entscheidende Parameter wie die annualisierte Blutungsrate, die Bildung von inhibitorischen Antikörpern oder von Antikörpern gegen PEG werden nicht erwähnt. Aus dem Bericht ist nicht erkennbar, ob die wissenschaftlichen Daten zu diesem Arzneimittel und zu dieser Indikation ausreichend erfasst und bewertet wurden. <p>Die Anforderungen der Zulassungsbehörden unterscheiden sich bei Gerinnungspräparaten erheblich von der Methodik der Nutzenbewertung. Alle bisher eingereichten Dossiers zu neuen FVIII-Präparaten waren unvollständig für eine Nutzenbewertung.</p> <p>Die Pegylierung von Damoctocog alfa pegol und die damit verbundenen, längeren Therapie-Intervalle könnten die Lebensqualität der Patienten und die Compliance</p>	

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
verbessern. Das wären sinnvolle Endpunkte einer randomisierten Phase-III-Studie zur Erfassung des Zusatznutzens von Damoctocog alfa pegol.	
<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>Mit Stand vom 5. Februar 2019 waren für das Jahr 2017 3.339 Patienten mit Hämophilie A an das Deutsche Hämophilie-Register gemeldet [2], die Meldungen sind nicht vollständig. Der relative Anteil von Patienten mit schwerem Verlauf betrug 60%. 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>Im Deutschen Hämophilie-Register werden auch die Patienten mit Hemmkörper-Aktivität erfasst. Der Anteil bei den Kindern und Jugendlichen lag im Jahr 2017 bei 4,6% [2].</p>	<p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Betreuung von Patienten mit Hämophilie A hat in den letzten Jahrzehnten erhebliche Fortschritte gemacht [3]. Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie A, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nach 5. Kapitel, § 6</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
<p>vergleichbar [4].</p> <p>Für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie A stehen in Deutschland Plasma-basierte und rekombinante FVIII-Präparate mit und ohne Verlängerung der Halbwertszeit zur Verfügung, seit 2018 auch ein bispezifischer Antikörper. Bei den beiden Gruppen gibt es eine breite Auswahlmöglichkeit zwischen unterschiedlichen, zugelassenen Produkten. Die unter den Maßgaben der Zulassung erhobenen Daten zeigen eine hohe Wirksamkeit aller zugelassenen Plasma-basierten oder rekombinanten FVIII-Präparate von $\geq 90\%$ zur Beherrschung von typischen Blutungen z. B. in große Gelenke. Die Anforderungen der Zulassungsbehörden an neue Gerinnungsprodukte sehen den Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit an definierten, relativ kleinen Patientenpopulationen vor. Diese Anforderungen unterscheiden sich grundsätzlich von den methodischen Vorgaben der frühen Nutzenbewertung.</p> <p>Eine große Herausforderung in der Betreuung von Hämophilie-Patienten ist die Verbesserung der Prophylaxe durch Steigerung der Compliance (Adhärenz) [5]. Die häufig erforderlichen Injektionen im zweitägigen Abstand oder dreimal pro Woche reduzieren die Compliance. Ursache ist die kurze Halbwertszeit der verfügbaren FVIII-Präparate. Eine verlängerte Halbwertszeit kann die Compliance steigern.</p> <p>Tabelle 1: Rekombinante FVIII-Präparate mit chemischer Modifikation</p> <table border="1" data-bbox="147 1166 1341 1359"> <thead> <tr> <th>Arzneimittel</th> <th>Präparat</th> <th>chemische Modifikation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Damoctocog alfa pegol</td> <td>Jivi®</td> <td>pegyliert</td> </tr> <tr> <td>Efmoroctocog alfa</td> <td>Elocta®</td> <td>Fusion mit einem Fc-Fragment von humanem Immunglobulin</td> </tr> </tbody> </table>	Arzneimittel	Präparat	chemische Modifikation	Damoctocog alfa pegol	Jivi®	pegyliert	Efmoroctocog alfa	Elocta®	Fusion mit einem Fc-Fragment von humanem Immunglobulin	<p>Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>
Arzneimittel	Präparat	chemische Modifikation								
Damoctocog alfa pegol	Jivi®	pegyliert								
Efmoroctocog alfa	Elocta®	Fusion mit einem Fc-Fragment von humanem Immunglobulin								

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

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
Lonoctog alfa	Afstyla®	einkettiges Polypeptid																		
Rurioctog alfa pegol	Adynovi®	pegyliert																		
Toroctog alfa pegol	Esperoct®	pegyliert (FDA Zulassung 2/19)																		
<p>Damoctocog alfa pegol (früher BAY94-9027) ist ein rekombinanter Faktor VIII, der chemisch mit Polyethylenglycol (PEG, Polyäthylenglykol) konjugiert wurde. Durch die Pegylierung wird der natürliche Abbauprozess verzögert. Pegylierung ist ein gängiges Verfahren in der Arzneimittelherstellung. In der Hämatologie/Onkologie wird es u. a. bei den Zytokinen Interferon α, Granulozyten-Kolonie-stimulierendem-Faktor (G-CSF) und Erythropoietin, bei den Zytostatika Asparaginase, Doxorubicin und Irinotecan, sowie in der Hämostaseologie beim Faktor VIII (Rurioctog alfa pegol) und Faktor IX (Nonacog beta pegol) verwandt. Die Halbwertszeit von Damoctocog ist um das 41% verlängert, die AUC um 42% erhöht.</p> <p>Tabelle 3: Wirksamkeit von Damoctocog alfa pegol</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Alter</th> <th>Behandlung</th> <th>N¹</th> <th>Neue Therapie</th> <th>Annualisierte Blutungsrate²</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">13024 [7]</td> <td rowspan="2">12 – 65 Jahre</td> <td rowspan="2">Prophylaxe</td> <td>13</td> <td>2x / Woche nicht geeignet für Randomisierung</td> <td>4,1³</td> </tr> <tr> <td>11</td> <td>2x / Woche geeignet, aber nicht randomisiert</td> <td>1,9</td> </tr> </tbody> </table>						Studie	Alter	Behandlung	N ¹	Neue Therapie	Annualisierte Blutungsrate ²	13024 [7]	12 – 65 Jahre	Prophylaxe	13	2x / Woche nicht geeignet für Randomisierung	4,1 ³	11	2x / Woche geeignet, aber nicht randomisiert	1,9
Studie	Alter	Behandlung	N ¹	Neue Therapie	Annualisierte Blutungsrate ²															
13024 [7]	12 – 65 Jahre	Prophylaxe	13	2x / Woche nicht geeignet für Randomisierung	4,1 ³															
			11	2x / Woche geeignet, aber nicht randomisiert	1,9															

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

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
			43	alle 5 Tage	1,9	
			43	alle 7 Tage	3,9	
		bei Bedarf	20		23,4	

¹N – Anzahl Patienten, ²annualisierte Blutungsrate, Median; ³Ergebnis für Neue Therapie;

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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

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>4. Dossier und Bewertung von Damoctocog alfa pegol</p> <p>4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat die Behandlung mit Plasma-basierten oder rekombinanten FVIII-Präparaten als Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht zwar dem Vorgehen in vorangehenden Verfahren zu neuen Arzneimitteln bei der Hämophilie A, aber nicht mehr der Versorgungsrealität. Bei Patienten mit niedriger Compliance oder anderen Gründen für längere Applikationsintervalle sind FVIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit die zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>
	<p>4.2. Studien</p> <p>Basis des Dossiers zu Damoctocog alfa pegol sind die Studien</p> <ul style="list-style-type: none"> - 13024, international, multizentrisch - 13401 <p>Unterschieden wurde eine Gabe von Damoctocog alfa pegol als Behandlung oder als Prophylaxe. Die Studie 13024 wird vom pharmazeutischen Unternehmer als teilrandomisierte Phase II/III-Studie bezeichnet. Patienten erhielte eins von drei</p>	<p>[...]</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Damoctocog alfa pegol keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Als weitere Untersuchungen werden die beiden nicht vergleichenden Zulassungsstudien 13024 und 13401 im Dossier dargestellt.</p>

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

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>Behandlungsschemata</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2x/Woche, initial mit 25 IU/kg, ab Woche 10 mit 30-40 IU/kg KG - alle 5 Tage, 45 IU/kg - alle 7 Tage, 60 IU/kg <p>Die Intervalle wurden in einer Run-in-Phase ermittelt, in der Patienten 2x/Woche mit 25 IU/kg behandelt wurden. Patienten mit >1 Blutung erhielten anschließend 30-40 IU 2x/Woche. Patienten mit ≤ 1 Blutung wurden randomisiert zwischen einer prophylaktischen Behandlung alle 5 oder alle 7 Tage. Nicht-randomisierte Patienten wurden weiterhin 2x/Woche behandelt.</p> <p>Bei Bedarf, d. h. bei unzureichender Wirksamkeit, konnte die Dosis erhöht oder das Behandlungsintervall verkürzt werden.</p> <p>An den Teil A der Studie über 36 Wochen schloss sich eine Extensionsphase von mindestens 6 Monaten an.</p> <p>In der Phase-I-Studie 13401 wurden Plasmaspiegel im Vergleich zu Octocog alfa bestimmt.</p> <p>Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [6, 7].</p>	<p>Bei der Studie 13024 handelt es sich um eine offene, vierarmige, teil-randomisierte Studie zum Vergleich der Bedarfsbehandlung gegenüber einer prophylaktischen Behandlung (3 verschiedene Behandlungsregime) mit Damoctocog alfa pegol bei vorbehandelten Jugendlichen (12 bis < 18 Jahre) und erwachsenen, männlichen Patienten (≥ 18 bis 65 Jahre) mit schwerer Hämophilie A.</p> <p>In der einarmigen, nicht-randomisierten Phase-I-Studie 13401 wurden vorbehandelte männliche Patienten mit schwerer Hämophilie A untersucht. Die Studie untersuchte in zwei Kohorten die Pharmakokinetik von Damoctocog alfa pegol; nach einer Einzeldosis Octocog alfa erhielten die Patienten über einen Zeitraum von 8 Wochen Damoctocog alfa pegol in unterschiedlichen Behandlungsregimen.</p>

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

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>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie A, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung vergleichbar [4]. Die Senkung der Mortalität ist kein sinnvoller, primärer Endpunkt in Studien zur Prophylaxe und Therapie bei Hämophilie-A-Patienten.</p>	<p>Die beiden vorgelegten Studien liegen der Zulassung zugrunde. Die Studien können vom G-BA nicht berücksichtigt werden, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zulassen. Ein indirekter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde nicht angestrebt.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>Die Bundesärztekammer hat die 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 - 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>Die Effektivität von Damoctocog alfa pegol in der Prophylaxe, gemessen als annualisierte Blutungsrate (ABR), ist hoch. Bei den längeren Intervallen von 5</p>	

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

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)
	bzw. 7 Tagen liegt die ABR bei 1,9 bzw. 3,9 Tagen. In der Extensionsphase der Patienten mit dem Intervall von 7 Tagen lag die ABR bei 0.96.	
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>74,6% der Patienten berichteten ein unerwünschtes Ereignis. Bei 12 Patienten (9%) wurde das Ereignis als Therapie-assoziierte bewertet. Bei zwei Patienten traten Hypersensitivitätsreaktionen im Zusammenhang mit der Behandlung auf. Bei einem Patienten wurde ein transienter Anti-IgM Antikörper gegen PEG nachgewiesen.</p> <p>Inhibitorische Antikörper in einer Konzentration von $\geq 0,6$ BU/mL wurde bei keinem Patienten im Therapieverlauf nachgewiesen.</p>	Die beiden vorgelegten Studien liegen der Zulassung zugrunde. Die Studien können vom G-BA nicht berücksichtigt werden, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zulassen. Ein indirekter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde nicht angestrebt.
	<p>4. 4. IQWiG Bericht</p> <p>Der IQWiG Bericht ist sehr knapp und beschränkt sich im Wesentlichen auf methodische Aspekte. Die Daten zur Wirksamkeit von Damoctocog alfa pegol werden nicht ausgewertet, entscheidende Parameter wie die annualisierte Blutungsrate, die Bildung von inhibitorischen Antikörpern oder von Antikörpern</p>	Die beiden vorgelegten Studien liegen der Zulassung zugrunde. Die Studien können vom G-BA nicht berücksichtigt werden, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zulassen. Ein indirekter Vergleich

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

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>gegen PEG nicht erwähnt.</p> <p>Aus dem Bericht ist nicht erkennbar, ob die wissenschaftlichen Daten zu diesem Arzneimittel und zu dieser Indikation ausreichend erfasst und bewertet wurden.</p>	<p>gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde nicht angestrebt.</p>
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Damoctocog alfa pegol ist ein weiteres, hoch wirksames Präparat zur Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Die Halbwertszeit ist gegenüber den bisher gängigen, rekombinanten Präparaten verlängert. Die Wirksamkeit liegt im Bereich anderer FVIII-Präparate. Die Rate inhibitorischer Antikörper ist bei vorbehandelten Patienten niedrig.</p> <p>Ein möglicher Zusatznutzen von Damoctocog alfa pegol liegt in einer Erhöhung der Lebensqualität durch größere Injektionsintervalle und/oder in einer Erhöhung der Compliance durch die längeren Injektionsintervalle. Dies wären sinnvolle Ziele einer randomisierten Phase-III-Studie zur Erfassung des Zusatznutzens von Damoctocog alfa pegol.</p>	<p>Fazit:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Damoctocog alfa pegol vor. Der G-BA betrachtet die dargelegten Ergebnisse insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Zusatznutzen von Damoctocog alfa pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten zu können. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. Auflage, Dtschl. Ärzteblatt 105:A2121, 2008.
2. Deutsches Hämophilieregister, Stand vom 9. 11. 2015. <http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/dhr-deutsches-haemophilieregister/daten/berichte/dhr-berichte-node.html>
3. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al.: Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med 357:535-544, 2007. PMID: 17687129
4. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ et al.: Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. Blood 110:815-825, 2007. DOI: [10.1182/blood-2006-10-050435](https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-050435)
5. Tiede A: Half-life extended factor VIII for the treatment of hemophilia A. J Thromb Haemost 13 Suppl 1:S176-179, 2015. DOI: [10.1111/jth.12929](https://doi.org/10.1111/jth.12929)
6. Shah A, Coyle T, Lalezari S et al.: BAY 94-9027, a PEGylated recombinant factor VIII, exhibits a prolonged half-life and higher area under the curve in patients with severe haemophilia A: Comprehensive pharmacokinetic assessment from clinical studies. Haemophilia 24:733-740, 2018. DOI: [10.1111/hae.13561](https://doi.org/10.1111/hae.13561)
7. Reding MT, Ng HJ, Poulsen LH et al.: Safety and efficacy of BAY 94-9027, a prolonged-half-life factor VIII. J Thromb Haemost 15:411-419, 2017. DOI: [10.1111/jth.13597](https://doi.org/10.1111/jth.13597)

5.7 Stellungnahme des vfa

Datum	23.04.2019
Stellungnahme zu	Damoctocog alfa pegol (Jivi®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.04.2019 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Damoctocog alfa pegol (Jivi®) von Bayer Vital GmbH veröffentlicht.</p> <p>Damoctocog alfa pegol ist zugelassen zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate fest.</p> <p>In seiner Bewertung sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Die beiden vorgelegten nicht kontrollierten Zulassungsstudien stufte das IQWiG als nicht relevant ein.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bleibt intransparent</p> <p>Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen</p>	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p> <p>Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs.3 SGB V erfolgt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichstherapie sowie die ggf. vorliegenden Gründe für ihre Anpassung nicht dargelegt werden.</p> <p>Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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

Literatur:

Stellungnahme zu	
Stellungnahme von	

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Damoctocog alfa pegol

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. Mai 2019
von 14.00 Uhr bis 14.26 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Bayer Vital GmbH:**

Herr Dr. Dintsios
Frau Dr. Gabriel
Herr Jülich
Frau Dr. Kellermann

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH:**

Herr Dr. Kiencke
Frau Dr. Masurat

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Roche Pharma AG:**

Herr Dr. Flacke
Frau Schlagmüller

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Shire Deutschland GmbH:**

Frau Schöllbauer
Herr Wolf

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Swedish Orphan Biovitrum GmbH:**

Herr Hohmann
Frau Dr. Horneff

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

Herr PD Dr. Klamroth

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, Nutzenbewertung Damoctocog alfa pegol. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. März 2019. Wir sprechen heute über die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A. Stellungnahmen haben zum einen Bayer Vital als pharmazeutischer Unternehmer und zum anderen als weitere pUs Roche Pharma AG, Novo Nordisk, Shire und Swedish Orphan Biovitrum abgegeben. Von den Fachgesellschaften liegt eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) sowie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) vor, und wir haben eine Stellungnahme vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir wieder Wortprotokoll führen. Deshalb gebe ich auch den Hinweis, bitte Namen, entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft zu nennen, damit wir das entsprechend protokollieren können, und das Mikrofon zu benutzen. Für Bayer Vital müssten Herr Dr. Dintsios, Frau Dr. Gabriel, Herr Jülich und Frau Dr. Kellermann da sein – ja. Weiter müsste Herr Privatdozent Dr. Klamroth da sein – jawohl –, dann für Novo Nordisk Herr Dr. Kiencke und Frau Dr. Masurat – ja –, ferner für Roche Herr Dr. Flacke und Frau Schlagmüller – ja –, für Shire Frau Schöllbauer und Herr Wolf – ja –, dann Herr Hohmann sowie Frau Dr. Horneff für Swedish Orphan – ja – und schließlich die Herren Dr. Rasch und Dr. Werner für den vfa. – Es sind alle da.

Ich werde dann dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte, bezogen auf die Dossierbewertung des IQWiG und auf den Wirkstoff, insgesamt darzulegen, die für ihn relevant sind. Danach würde mich, bezogen auf den hier anwesenden Kliniker, interessieren – vielleicht kann der pU dazu auch schon ein, zwei Takte sagen –, wie der Stellenwert pegylierter Faktor-VIII-Präparate gegenüber den nicht-pegylierten in der in Rede stehenden Indikation im klinischen Alltag einzuschätzen ist. Das ist eine Fragestellung, die für uns relevant ist. Dazu wie auch zu anderen Punkten können wir aber auf alle Fälle später in der Anhörung noch kommen. – Wer möchte einführen? – Bitte schön, Frau Gabriel.

Frau Dr. Gabriel (Bayer Vital): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Danke, dass Sie sich die Zeit genommen haben, hier heute zur Diskussion der Nutzenbewertung für Damoctocog alfa pegol zu kommen. Zunächst möchte ich Ihnen das Team der Bayer Vital vorstellen. Links von mir sitzt Frau Dr. Elke Kellermann von der Abteilung Medical Affairs. Von der Abteilung Market Access haben wir, ebenfalls zu meiner Linken, Herrn Fabian Jülich und Herrn Dr. Markus Dintsios. Mein Name ist Anja Gabriel.

Wie schon gesagt, geht es heute um das Arzneimittel Jivi mit dem Wirkstoff Damoctocog alfa pegol. Dabei handelt es sich um ein rekombinant hergestelltes Faktor-VIII-Produkt, zugelassen zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A. Dabei handelt es sich um einen angeborenen Faktor-VIII-Mangel.

Ich möchte hier kurz unsere Sicht zu den Aspekten zweckmäßige Vergleichstherapie und Zusatznutzen darlegen. Zum Ersten: Bei Plasmaprodukten gab es in der Vergangenheit

immer wieder Fälle, in denen durch die Infusion Pathogene, zum Beispiel unbekannte Viren und Prionen, übertragen wurden. Ein Restrisiko besteht auch heute noch. Im Gegensatz dazu besteht dieses Risiko bei rekombinanten Produkten wie Jivi nicht. Diese Sicherheitsrisiken spiegeln sich auch in einer höheren Patientenpräferenz für rekombinante Faktor-VIII-Produkte wider. Daher ist Bayer der Auffassung, dass nur zugelassene rekombinante Faktor-VIII-Produkte als zweckmäßige Vergleichstherapie betrachtet werden sollten.

In der Diskussion um den Zusatznutzen möchte ich etwas ausholen und darauf hinweisen, dass Damoctocog alfa pegol, wie der Name schon vermuten lässt, eine spezifische Pegylierung aufweist, die zu einer Verlängerung der Halbwertszeit führt. Dies wurde entsprechend in Phase-I-Studien und auch parallel in der Phase-II/III-Studie belegt und untersucht. Diese verlängerte Halbwertszeit wiederum erlaubt im Vergleich zu anderen rekombinanten Faktor-VIII-Produkten eine geringere bzw. weniger häufige Dosierung. Um diese Vorteile auch klinisch zu belegen, wurde ein entsprechendes Studienprogramm gemäß EMA-Anforderung durchgeführt. Auf Basis dieser Evidenz zu Wirksamkeit und Sicherheit erteilte die EMA Damoctocog alfa pegol, also Jivi, also einzigem Faktor-VIII-Produkt eine Zulassung, das eine Verringerung der Injektionshäufigkeit auf bis zu einmal pro Woche ermöglicht.

Im Folgenden möchte ich noch kurz ein paar Kerninformationen zur Wirksamkeit und Sicherheit nennen. Damoctocog alfa pegol zeigte eine sehr gute Wirksamkeit bei allen Anwendungsregimes. So wiesen zum Beispiel über alle Prophylaxe-Arme hinweg 38 Prozent der Patienten keine Blutungen auf. Von Patienten, die von Anfang an auf einmal pro Woche eingestellt und nicht umgestellt wurden, hatten 50 Prozent keine Blutung. Damoctocog alfa pegol ist auch sehr sicher und verträglich. Faktor-VIII-Hemmkörper konnten am Ende der Studie bei keinem Patienten nachgewiesen werden.

Wenn man sich in die Lage von Patienten versetzt, kann man gut nachvollziehen, wie belastend regelmäßige intravenöse Injektionen sein müssen. Patienten äußern den Wunsch, möglichst selten injizieren zu müssen, und Präferenzstudien zeigen auch auf wissenschaftlicher Ebene, dass Patienten eine geringere Injektionshäufigkeit bevorzugen. Studien, die EMA-Anforderungen entsprechen, mögen formal keinen Nachweis des Zusatznutzens ermöglichen oder diesen quantifizieren lassen. Doch lässt sich ebenso gut nachvollziehen, welche spürbare Erleichterung es aus Sicht dieser Patienten bedeuten muss, wenn sich die Häufigkeit der Injektionen zur Prophylaxe von drei- bis viermal pro Woche auf einmal pro Woche verringern lässt. Anders betrachtet, sprechen wir bei geeigneten Patienten von über 180 Injektionen im Jahr im Vergleich zu 52.

Es sei noch einmal zusammengefasst: Patienten haben immer wieder den Wunsch geäußert, möglichst wenig injizieren zu müssen. Es wurde ein Studienprogramm entwickelt, das untersucht, ob sich die Injektionshäufigkeit weiter reduzieren lässt. Die EMA hat daraufhin diese Evidenz akzeptiert und entsprechend in der Indikation abgebildet. Daher sehen wir durch eine Verringerung der Anwendungsfrequenz auf bis zu einmal pro Woche im Versorgungsalltag nach wie vor einen patientenrelevanten, nicht quantifizierbaren Zusatznutzen im Vergleich zu rekombinanten Faktor-VIII-Produkten. Injektionen sind sehr belastend. Weniger Injektionen bedeuten weniger Risiko lokaler Nebenwirkungen, zum Beispiel Infektionen oder Venenverhärtungen. Das lässt auf eine bessere, gesteigerte Adhärenz mit entsprechend besserem Therapieerfolg hoffen. Da diese Injektionen, die so belastend sind, auch seltener durchgeführt werden müssen, ermöglicht das dem Patienten

auch eine bessere Teilhabe am normalen Leben mit positiver Auswirkung auf die Lebensqualität.

An dieser Stelle möchte ich innehalten. Ich danke für Ihre Aufmerksamkeit, und wir freuen uns auf die folgende Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön. – Dann schließe ich die Frage an Herrn Klamroth an. Mit Pegylierung haben wir uns jetzt gerade schwerpunktmäßig befasst. Wie sehen Sie hier den Stellenwert im klinischen Alltag, in der klinischen Praxis? Dass es Vorteile gibt, wenn weniger Injektionen, weniger Infusionen erforderlich sind, ist ganz klar. – Bitte schön.

Herr PD Dr. Klamroth (GTH): Dazu gibt es mehrere Punkte. Wir haben ja schon mehrfach über halbwegszeitverlängerte Produkte verhandelt und zwei halbwegszeitverlängerte Faktor-VIII-Produkte auch schon zugelassen. Es ist auch schon ein pegyliertes Faktor-VIII-Präparat zugelassen. Das sind also alles Themen, die hier schon einmal diskutiert worden sind. Ich glaube, es ist klar, dass es für die Patienten, wenn sie weniger injizieren müssen, im klinischen Alltag generell von Vorteil und somit der Adhärenz und der Therapie förderlich ist.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist mit dem zunehmenden Aufkommen der halbwegszeitverlängerten Faktor-VIII-Produkte heutzutage eigentlich nicht mehr der rekombinante Faktor VIII allein, sondern der bereits halbwegszeitverlängerte Faktor VIII. Da ist es schwierig: Es gibt keine direkt vergleichenden Studien. Die verlängerte Halbwertszeit ist ungefähr 1,5-fach für alle Produkte. Was man jetzt Bayer zugutehalten kann, ist der Fakt, dass sie ihre Studie so geplant haben, dass Patienten, die eine lange Halbwertszeit haben, die wir nicht brauchen, praktisch vorher ausgewählt worden sind, sodass sie mit einer Woche ausgekommen sind. Aus dem klinischen Alltag würde ich sagen, dass das nicht produktspezifisch sein muss, sondern dass das eher für die geeigneten Patienten die geeignete Therapie ist, was viele heute schon im klinischen Alltag machen, indem sie die Therapie direkt an den Patienten anpassen.

Zusammenfassend gesagt, ist es also ein Faktor-VIII-Produkt, das im Vergleich zum Standard-Faktor-VIII eine verlängerte Halbwertszeit hat. Die Grundprinzipien der Hämophilietherapie sind dieselben: Ich ersetze den fehlenden Gerinnungsfaktor, und ich muss es eben weniger häufig machen und kann dadurch, wie ich persönlich durchaus glaube, eine Prophylaxe effektiver durchführen.

Zum Pegylierung vielleicht noch ganz kurz: Es ist ja ein Spezifikum der EMA, dass sie pegylierte Produkte erst für Patienten über 12 Jahre zugelassen hat. Das haben weder die Amerikaner noch die Japaner noch andere Aufsichtsbehörden gemacht. Ich persönlich glaube, dass es einfach eher unklar ist. Wir haben aber keine Hinweise, dass die dauerhafte Zuführung des pegylierten Faktor VIII in irgendeiner Form Veränderungen im Organismus auslöst, sodass ich denke, dass die Pegylierung wie bei vielen anderen Medikamenten auch bei der Hämophilie A und bei diesem Produkt sicher ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser und dann Frau Teupen.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe zunächst eine Anmerkung zu der jetzt geführten Diskussion um die Halbwertszeit respektive dem, was Sie, Herr Klamroth, gerade zum Schluss gesagt haben, dass Sie es mit der individuellen Anpassung im Grunde genommen bei den anderen

Präparaten ähnlich sähen. Es ist ja genau das Problem auch des hier vorliegenden Dossiers – ich muss nicht sagen, nur der Studien, sondern des Dossiers –, dass keinerlei Mühe unternommen wurde, irgendetwas zu der Vergleichstherapie zu sagen. Vielmehr sind hier nur Daten zu der eigenen Therapie dargestellt worden. Aber das ist eben nicht das Verfahren hier, sondern das Verfahren ist hier, einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzunehmen, und das haben Sie in diesem Dossier nicht gemacht. Es ist auch nicht so, dass die Studien der EMA formal nicht dazu geeignet sind. Vielmehr sind sie inhaltlich nicht dazu geeignet, weil sie keinen Vergleichs-Arm mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie haben.

Vielleicht diesen Punkt abschließend das Zitat einer Äußerung von Herrn Wörmann aus einer der Hämophilie-Anhörungen: Dieses Anwendungsgebiet ist offensichtlich resistent gegenüber der Durchführung der RCTs, aber wir brauchen RCTs.

Man kann übrigens auch RCTs machen. Sie selber haben ja RCTs zum Beispiel zur Frage der Routineprophylaxe gegenüber der Bedarfsbehandlung gemacht, was wir auch in unserem Rapid Report dargestellt haben.

Folgendes sei noch mit Blick auf zukünftige Verfahren gesagt: Der Großteil Ihrer Stellungnahme wird von einer Auseinandersetzung mit unserer Kritik an Ihrer Recherchestrategie eingenommen. Da sind tatsächlich zwei Dinge wichtig, weil man sonst zukünftig potenziell Studien übersieht.

Der erste Punkt: Hier ist gesagt worden, man könne den konkreten Ausschluss von sogenannten Lettern, also Briefen, rechtfertigen, weil es inzwischen ja Journals gebe, die negative Ergebnisse publizierten und deswegen nicht mehr zu erwarten sei, dass Ergebnisse in Briefen publiziert würden. Ein ganz aktuelles Beispiel aus 2019 ist eine zweite, randomisierte Studie zur Beurteilung der Auswirkung allein einer Lebensqualitätserhebung in der Onkologie. Das betrifft einen Sachverhalt, den wir auch in anderem Zusammenhang hier schon einmal diskutiert haben: Die Ergebnisse sind als Letter publiziert. – Das hätten Sie mit Ihrer hier angestellten Recherche nicht gefunden. Also ist Folgendes ganz wichtig für alle: Diese Recherchestrategie ist problematisch.

Der zweite Punkt, der hier erwähnt worden ist, es sei das Wichtigste, bei der Recherchestrategie auf Präzision zu achten, ist falsch. Wenn Sie mit einer Recherchestrategie einen Treffer haben und dieser Treffer relevant ist, dann haben Sie eine 100-prozentige Präzision. Wenn Sie aber fünf relevante Studien haben und eine Präzision von 100 Prozent dadurch erreichen, dass Sie nur eine der fünf Studien identifizieren, dann haben Sie eine ganz schlechte Recherchestrategie. Hier sind also Begriffe verwechselt worden. Es geht hier nicht um Präzision, sondern natürlich darum, dass man alle relevanten Studien identifiziert. Insbesondere ist aber für die Zukunft wirklich wichtig, diese Art der Recherchestrategie mit Briefausschluss nicht anzuwenden, weil sie einfach eine Gefahr der Unvollständigkeit birgt, was für das jetzige Verfahren hier weniger relevant ist, weil Sie sowieso keine Suche nach der Vergleichstherapie durchgeführt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay; das war eine Feststellung. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Unsere Frage geht in eine ähnliche Richtung wie die Äußerung von Herrn Kaiser, wieso eigentlich kein RCT gemacht wurde. Ich denke, dass die verringerte Frequenz der Injektionen ein durchaus realistischer Vorteil für Patienten ist. Insofern wäre es sinnvoll, das über die Lebensqualitätsdaten darzulegen. Wie stehen Sie dazu?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dintsios, Sie haben sich gemeldet.

Herr Dr. Dintsios (Bayer Vital): Zuerst einmal zum Kommentar von Herrn Kaiser. Das IQWiG hat uns ja im Sinne einer nicht sachgerechten Literaturrecherche bezüglich unseres eigenen Wirkstoffes kritisiert. Sie haben, so wie ich es verstanden habe, eine eigene Recherche gemacht, aber sind auch zu keinen anderen Ergebnissen gekommen. Hinsichtlich der Aufbereitung der Evidenz der Komparatoren, insofern kein RCT vorliegt, sei Folgendes angemerkt: Wir sind Halter des Patents und damit sozusagen auch Sponsor unserer eigenen Studie und wissen, was mit unserer Substanz passiert. So wussten wir, dass es keine solche Studie gibt. Mein abschließender Kommentar zur Recherche: Es gilt immer noch der Spruch, wonach mehrere Wege nach Rom führen.

Zum Letter: Es gibt einen Primärliteraturverweis des IQWiG. Ausweislich dieser Literatur gehen die Autoren ja selber davon aus, dass sich dieses Phänomen im Zeitstrahl reduziert hat. Sie haben ja einen Literaturverweis gemacht, der eine Dekade zurückliegt, und die Autoren selber haben sich das Ganze noch einmal von einer Dekade angeschaut, ergo 20 Jahre zurück. Natürlich kann man ein Einzelbeispiel zitieren. Das ändert aber nichts an unserer Aussage der selbigen Autoren, die äußern, sie gingen davon aus, dass dieses Phänomen mit den Lettern heute nicht mehr so virulent ist, wie es früher einmal gewesen sei. Aus diesem Grund haben wir dann auch die Not-Verknüpfung mit den Lettern gemacht.

Zu dem anderen Punkt der Lebensqualitätserhebung hinsichtlich der Vorteile für Patienten aufgrund von reduzierter Einnahmefrequenz: Meines Erachtens ist einiges selbstevident. Man könnte so etwas versuchen, das stimmt. Wir haben es nicht gemacht: Wir müssen zwei Herren gleichzeitig dienen, und da geht nun mal die Zulassung der Zusatznutzenbewertung voraus. Wir orientieren uns auch immer an den EMA-Guidelines, wie es viele andere Unternehmen sicherlich ebenfalls machen; das ist ja auch für uns verpflichtend. Aus diesem Grund haben wir unser Studienprogramm so aufgelegt, wie wir es gemacht haben, und unsere Studien auch so konzipiert, wie wir sie hier vorgestellt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich gebe Ihnen Recht, mehrere Wege führen nach Rom, und nicht jeder, der einen Weg beschreitet, wird Papst. Das ist okay. – Herr Kaiser, dann Frau Grell.

Herr Dr. Kaiser: Ich beziehe mich nur auf den zweiten Punkt, weil der erste Punkt insbesondere als Hinweis gedacht war; da gibt es ja mehrere Firmen. Wer das Risiko eingehen möchte, kann es halt eingehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das kann jeder machen, wie er möchte.

Herr Dr. Kaiser: Dann ist es unvollständig. Aber wir sind ein freies Land. – Aber kommen wir zu dem Punkt mit der Studie, weil Sie gerade gesagt haben, Herr Dintsios, Sie müssten zwei Herren dienen und hätten jetzt nun mal die Zulassung bedient. Das kann man so sagen. Dann heißt das aber auch: Es ist Ihnen bewusst, dass Sie für die hier stattfindende Nutzenbewertung keine Daten haben.

Meine konkrete Frage ist: Haben Sie in den Beratungsgesprächen mit der EMA ein Studienkonzept vorgestellt und eine Ablehnung dazu bekommen, zum Beispiel eine zwei- oder dreiarmlige RCT durchzuführen, die sowohl die Fragestellung der Zulassung als auch

die Fragestellung der Nutzenbewertung beantwortet? So etwas kann man machen. Haben Sie in der Beratung mit der EMA eine solche Frage gestellt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dintsios.

Frau Dr. Kellermann (Bayer Vital): Wir haben kein Design vorgestellt, das eine RCT für die Zulassung vorgesehen hat.

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

Frau Dr. Grell: Ich bin heute einmal nicht so großzügig. Ich möchte Herrn Kaiser bezüglich Research Letter nochmals ausdrücklich beipflichten. Die American Medical Association, die ja eine Reihe von hochrangigen Journals herausgibt, gibt regelmäßig in all ihren Journals Research Letters heraus, die hochinteressant und relevant sind. In Bezug auf dieses anekdotische Publizieren von niedriger Evidenz gebe ich Ihnen Recht, Herr Dintsios. Aber Sie machen einfach AMA, und Ihre gesamten Journals, die das als Research Letters publizieren, schließen Sie eigentlich aus, wenn Sie das mit der Und-Recherche nicht verknüpfen. Ja, gut, dann ist man unvollständig. Aber ich erachte das doch schon für eine große Gesellschaft, die sehr renommierte Zeitschriften publiziert, und das sollte man vielleicht noch einmal im Hinterkopf behalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Möchten Sie replizieren, Herr Dintsios?

Herr Dr. Dintsios (Bayer Vital): Ich kann die Diskussion durchaus nachvollziehen. Vor zwei Dekaden wurden ja Negativergebnisse kaum publiziert. Die Autorenkollektive aus dem akademischen Bereich kamen bei den Editoren nicht durch, weil die Editoren, ob es uns nun mal gefällt oder nicht, effekthascherisch natürlich positive Ergebnisse publizieren wollten. Mittlerweile hat sich aber in der entsprechenden Journallandschaft auch etwas weiterentwickelt, und es gibt Zeitschriften, die sich explizit darauf spezialisieren, zum Beispiel auch Negativergebnisse zu publizieren, was vor über 20 Jahren kaum möglich war.

Ein Letter wiederum, weswegen ich hier trotzdem insistiere, ist von seinem Umfang her extrem reduziert. Sie wissen ja, dass Sie Letters mit 1.000 oder 1.500 Wörtern kaum in guten Zeitschriften als Umfang gewährleistet bekommen. Das heißt, selbst wenn man etwas findet, ist die Information dort oft sehr dürftig und nicht unbedingt im Sinne solcher Kriterien verwertbar, die hier angewendet werden. Unabhängig davon aber bleibt ja das Argument der Autoren selber, dass sie einen Verweis auf eine Literaturstelle vorgenommen haben. Die Autoren selber gehen davon aus, dass dieses Phänomen sich im Laufe der Zeit reduziert hat. Ich glaube, Herr Kaiser kennt die Publikation; sie kommt sozusagen aus einem IQWiG-Zitat heraus. Wir können uns dem ja nicht widerstrebend beugen und sagen, wir machen trotzdem immer eine Und-Verknüpfung und holen uns extrem viel Neues in die Recherche hinein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, die Methodikdebatte brauchen wir nicht weiterzuführen. – Mir bleibt jetzt, noch einmal an das anzuknüpfen, was Frau Teupen gesagt hat. Das ist zwar wohl auch schon beantwortet, indem gesagt worden ist, es gebe Dinge, die deshalb evident seien, weil sie evident sind. Frau Teupen hat eben gesagt: Okay, wir haben jetzt hier durch die Verlängerung der Halbwertszeit etc. pp. dann eben möglicherweise positive Effekte. Das kann ich ja alles nachvollziehen. Aber hier geht es, wie gesagt, weniger

um Bauchevidenz, sondern um die Frage: Gibt es, wenn man nun schon kein RCT gemacht hat, dazu denn irgendetwas, mit dem man das auch statistisch untermauern könnte, oder ist es nur evident, weil es eigentlich evident ist, weil es jeder so fühlt?

Es mag ja selbsterklärend sein, dass geringere Infusionsfrequenzen möglicherweise für das Wohlbefinden, für die Lebensqualität besser sind und dass dies möglicherweise auch für die Therapie insgesamt besser ist. Aber das war ja der Punkt, den Sie adressiert haben. Ich hatte Ihren Äußerungen entnommen, dass es dazu außer dem sich selbst erklärenden Faktum eben keine belastbaren Zahlen gibt. Ist das korrekt? Ich stelle diese Frage nur, damit wir das dann auch abbilden können. – Ja, bitte schön, Frau Gabriel.

Frau Dr. Gabriel (Bayer Vital): In den Studien sind Lebensqualitätsfragebögen verwendet worden. Sie zeigten einen positiven Trend, aber keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Erstaunlich, nicht? – Okay. – Bitte schön, Herr Klamroth.

Herr PD Dr. Klamroth (GTH): Wenn man sich das Instrument der Lebensqualitätsmessung bei der Hämophilie anguckt, dann ist es natürlich durch Blutungshäufigkeit und durch Gelenkschäden bestimmt, und es ist nur ein ganz kleiner Teil, der sich auch in keiner der durchgeführten Studien abbildet, wenn ich eine Injektion pro Woche weniger habe. Das muss man auch realistisch sehen.

Ich muss noch einmal eine Lanze für die randomisierten Studien brechen: Die Firma Bayer hat ja einmal eine wunderbare randomisierte Studie mit einem liposomal formulierten, vermeintlich halbwertszeitverlängerten Faktor VIII gegen Standardtherapie gemacht, die sogar verblindet und randomisiert war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen? – Es gibt keine Fragen mehr. Dann sind wir fertig. – Möchten Sie kurz zusammenfassen, Frau Gabriel? – Bitte.

Frau Dr. Gabriel (Bayer Vital): Danke. – Ich denke, wir haben alles soweit erörtert. Unsererseits gibt es keine weiteren Aspekte mehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden selbstverständlich in unserer Entscheidung berücksichtigen, was jetzt heute hier noch ergänzend besprochen worden ist. Somit können wir diese Anhörung an der Stelle beenden. – Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 14:26 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: 2017-B-074 Damoctocog alfa pegol

Stand: Juni 2017

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

Damoctocog alfa pegol_2017-B-074 [Behandlung und Prophylaxe 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.

Siehe Tabelle „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

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

- Richtlinie Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) (Anlage 2, Nr. 2: Diagnostik und Versorgung von Patienten mit Gerinnungsstörungen (Hämophilie))
- Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Turoctocog alfa vom 3. Juli 2014
- Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Simoctocog alfa vom 7. Mai 2015
- Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Efmoroctocog alfa vom 16. Juni 2016

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Damoctocog alfa pegol n.b.	<u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Zulassungsantrag:</u> Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei bereits vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel)
Faktor VIII Präparate	
rekombinant	
Lonoctocog alfa B02BD02 Afstyla®	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). AFSTYLA kann bei <u>allen Altersgruppen</u> angewendet werden. (Stand 01/2017)
Efmoroctocog alfa B02BD02 Elocta®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). Elocta® kann bei <u>allen Altersgruppen</u> angewendet werden. (Stand 08/2016).
Turoctocog alfa B02BD02 NovoEight®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). NovoEight® kann bei <u>allen Altersgruppen</u> angewendet werden. (Stand 11/2013)
Octocog alfa B02BD02 Advate® Helixate® KOGENATE® Recombinante Antihämophilie	ADVATE®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). ADVATE ist für <u>alle Altersgruppen</u> indiziert. (Stand 12/2013) Helixate® NexGen: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt. Dieses Produkt wird für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern <u>in jedem Alter</u> angewendet. (Stand

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Faktor® Kovaltry® Iblias®</p>	<p>02/2014) KOGENATE®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt. Dieses Produkt wird für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern <u>in jedem Alter</u> angewendet. (Stand 02/2014) Recombinate Antihämophilie Faktor®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Das Produkt enthält keinen von-Willebrand-Faktor und eignet sich daher nicht zur Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms. Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 eignet sich <u>für alle Altersklassen</u> vom Neugeborenen bis zu Erwachsenen. (Stand 07/2012) Kovaltry®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Kovaltry kann bei <u>allen Altersgruppen</u> angewendet werden (Stand 02/2016). Iblias®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Iblias kann bei <u>allen Altersgruppen</u> angewendet werden (Stand 02/2016).</p>
<p>Mbroctocog alfa B02BD02 ReFacto®</p>	<p>Behandlung und Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). ReFacto AF ist zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern <u>aller Altersstufen</u>, einschließlich Neugeborener, geeignet. ReFacto AF enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist folglich nicht für die Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms indiziert. (Stand 10/2012)</p>
<p>Simoctocog alfa B02BD02 Nuwiq®</p>	<p>Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Nuwiq kann bei <u>allen Altersgruppen</u> angewendet werden. (Stand 7/2014)</p>
<p>aus menschlichem Plasma gewonnen</p>	
<p>Faktor VIII B02BD02 Beriate® Faktor VIII SDH Intersero®</p>	<p>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. (Stand 11/2012) Faktor VIII SDH Intersero®: Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Haemoctin IMMUNATE STIM plus® Octanate®</p>	<p>– 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. (Stand 06/2013) 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. (Stand 04/2013). IMMUNATE STIM plus®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit angeborenem oder erworbenem Faktor VIII-Mangel (Hämophilie A, Hämophilie A mit Faktor VIII-Inhibitor, erworbener Faktor VIII-Mangel aufgrund einer spontanen Entwicklung von Faktor VIII-Inhibitor). Behandlung von Blutungen bei Patienten mit von-Willebrand-Syndrom mit Faktor VIII-Mangel, wenn kein spezifisches bei von-Willebrand-Syndrom wirksames Plasmapräparat zur Verfügung steht. (Stand 07/2012) Octanate®: Prophylaxe (vorbeugende Dauerbehandlung) und Therapie von Blutungen bei – Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII Mangel) – Allen Formen von erworbenem Faktor-VIII-Mangel – Hemmkörperhämophilie mit Faktor-VIII Inhibitor Octanate enthält keinen von Willebrand-Faktor in pharmazeutisch wirksamer Menge und ist daher nicht für die Behandlung des von Willebrand-Syndroms indiziert (Stand 01/2013).</p>
<p>Faktor VIII B02BD06 Fanhdi® Haemate® Optivate® Voncento® Wilate®</p>	<p>Fanhdi®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). Dieses Produkt kann zur Behandlung von erworbenem Faktor-VIII-Mangel eingesetzt werden. (Stand 10/2014) Haemate®: Hämophilie A (kongenitaler FVIII-Mangel): Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A. Dieses Produkt kann in der Behandlung des erworbenen Faktor-VIII-Mangels und zur Behandlung von Patienten mit Antikörpern gegen Faktor VIII eingesetzt werden. (Stand 01/2014) Optivate®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). (Stand 06/2012) Voncento 1000 I.E./2400 I.E.®: Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) Prophylaxe und Behandlung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A. (Stand 08/2013) Wilate 450/900®: Hämophilie A. Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel). (Stand 11/2010)</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion B02BD03 Feiba®	<ul style="list-style-type: none">• Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-A-Patienten mit FVIII-Inhibitor• Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-B-Patienten mit FIX-Inhibitor• Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei nicht Hämophiliekranken mit einem erworbenen Inhibitor gegen die Faktoren VIII, IX oder XI. <p>In einzelnen Fällen wurde FEIBA erfolgreich bei von-Willebrand-Patienten mit einem Inhibitor eingesetzt. FEIBA wurde außerdem in Kombination mit Faktor VIII-Konzentrat für eine Langzeittherapie eingesetzt, um eine vollständige und dauerhafte Eliminierung des FVIII-Inhibitors zu erreichen und so eine regelmäßige Behandlung mit FVIII-Konzentrat wie bei Patienten ohne Inhibitor zu ermöglichen. (Stand 07/2016)</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

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

Inhalt

Systematische Recherche:	7
Indikation:	7
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse.....	9
Leitlinien.....	17
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	22
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	30
Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 16.05.2017	30
SR, HTAs in Medline (PubMed) am 16.05.2017	30
Leitlinien in Medline (PubMed) am 16.05.2017	30
Literatur:.....	31

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Hämophilie A* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 16.05.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 256 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 14 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei bereits vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel)

Abkürzungen:

aPCC	activated prothrombin complex concentrates
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCO	Cancer Care Ontario

CVAD	central venous access device
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
FVIII	Faktor VIII
FIX	Faktor IX
HRQoL	Health-related quality of life
ITI	immune tolerance induction
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NCI	National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PCC	prothrombin complex concentrates
rFVIIa	recombinant activated factor VII
rFVIII	Rekombinanter Faktor VIII
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p>G-BA, 2005 [5] Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Ambulanten Behandlung im Krankenhaus nach § 116b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in der Fassung vom 18. Oktober 2005 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 7 (S. 88) vom 11. Januar 2006 in Kraft getreten am 12. Januar 2006; zuletzt geändert am 15. Dezember 2011 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 197 (S. 4 655) vom 30. Dezember 2011 in Kraft getreten am 31. Dezember 2011. Anlage 2, Nr. 2: Diagnostik und Versorgung von Patienten mit Gerinnungsstörungen (Hämophilie)</p>	<p>Diagnostik und Versorgung von Patienten mit Gerinnungsstörungen (Hämophilie)</p> <p>Konkretisierung der Erkrankung und des Behandlungsauftrages mittels Angabe von Diagnosen (mit ICD-Kodifizierung) mit diagnostischen und therapeutischen Prozeduren</p> <p>Zu hämostaseologischen/transfusionsmedizinischen Fragestellungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapiewahl (z. B. Immuntoleranz, Prophylaxe vs. Bedarfsmedikation, Heimselbstbehandlung) • Präparatewahl (Heimselbstbehandlung, rekombinante vs. Plasmapräparate, Dosis) • Laboruntersuchungen (Klinische Chemie und Blutbild, Blutgruppenbestimmung und weitere immunhämatologische Diagnostik, umfassende Gerinnungsdiagnostik mit Einzelfaktorbestimmungen, Hemmkörperbestimmung- und Titration, immunologische und HLA-Diagnostik) • Infektionsdiagnostik (HIV, Hepatitis B und C etc.) • Transfusion von Blutkomponenten <p>Die Betreuung der Hämophilie-Patienten soll in einem interdisziplinären Team erfolgen.</p> <p>Das Krankenhaus sollte an (inter-) nationalen (prospektiven) Studien und Dokumentationen/Erfassungen (Register) zur Hämo- und Pharmakovigilanz teilnehmen. Die Befähigung zu klinischer Forschung, zur Durchführung klinischer Prüfungen nach § 40 AMG sowie zur Behandlung mit Blutprodukten gemäß §§ 14, 15 TFG sollte vorliegen.</p> <p>Das interdisziplinäre Team soll von einem Internisten (Hämostaseologen oder Hämatologen) oder einem Transfusionsmediziner mit der fakultativen Weiterbildung Hämostaseologie oder einem Pädiater geleitet und koordiniert werden.</p>
<p>G-BA, 2014 [3]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §</p>	<p>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.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substituierungspflichtige Hämophiliepatienten handelt.</p> <p>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>35a SGB V – Turoctocog alfa</p> <p>Vgl. auch IQWiG, 2014 [11].</p>	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Behandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparaten:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
-------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>G-BA, 2015 [4]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Simoctocog alfa</p> <p>Vgl. auch IQWiG, 2015 [9]</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet: Simoctocog alfa (Nuwiq®)₁ ist angezeigt zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Nuwiq® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substituionspflichtige 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.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Behandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparaten: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>IQWiG, 2015 [10]. Therapie von Hämophilie-Patienten. Rapid Report A13-07</p>	<p>Fragestellung Das Ziel des vorliegenden Rapid Reports untergliedert sich in 3 Teilfragestellungen: 1) Eine Kartierung der Evidenzlage in der langfristigen Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B mit Faktorpräparaten. Dies betrifft den Vergleich: - unterschiedlicher Therapiestrategien (anlassbezogen vs. prophylaktisch), - verschiedener Faktorpräparate (aus Humanplasma gewonnen bzw. rekombinant), - unterschiedlicher Dosierungsregime, - unterschiedlicher prophylaktischer Therapieregime (primär bzw. sekundär prophylaktisch, Dauer der prophylaktischen Behandlung). 2) Eine Nutzenbewertung der prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Therapiestrategie in der langfristigen Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Die Bewertung erfolgt auf Basis der identifizierten Studien aus der Evidenzkartierung. 3) Eine Überprüfung, inwieweit sich aktuelle Behandlungsleitlinien und Therapiealgorithmen zur langfristigen Therapie von Patienten mit schwerer Hämophilie in Deutschland auf die in den ersten beiden Fragestellungen identifizierte Evidenz stützen. Die Überprüfung basiert dabei auf Behandlungsleitlinien und Therapiealgorithmen, die mithilfe einer Befragung von Behandlungszentren und einer Recherche nach deutschen Behandlungsleitlinien identifiziert werden.</p> <p>Teilfragestellung 1 <u>Unterschiedliche Therapiestrategien</u> Für den Vergleich einer prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Behandlung mit Faktorpräparaten wurden insgesamt 3 Langzeitstudien identifiziert. Bis vor kurzer Zeit lag Evidenz für den Vergleich dieser unterschiedlichen Therapiestrategien ausschließlich aus 2 Studien bei Kleinkindern und Kindern vor. In der JOS-Studie wurden Kleinkinder mit</p>

einem Alter von unter 30 Monaten bei Studieneinschluss bis zum Alter von 6 Jahren beobachtet. In der ESPRIT-Studie wurden Kinder, die beim Einschluss zwischen 1 und 7 Jahre alt waren, über einen Zeitraum von 10 Jahren beobachtet. Mit der kürzlich abgeschlossenen und 2013 publizierten SPINART-Studie liegt nun auch Evidenz für Jugendliche und Erwachsene ab 12 Jahren vor, die über 3 Jahre beobachtet wurden. Eine ausführliche Darstellung und Diskussion der Studien zum Vergleich der unterschiedlichen Therapiestrategien findet sich in Teilfragestellung 2 (Nutzenbewertung der prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Behandlung mit Faktorpräparaten).

Hacker MR, Page JH, Shapiro AD, Rich-Edwards JW, Manco-Johnson MJ. Central venous access device infections in children with hemophilia: a comparison of prophylaxis and episodic therapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29(7): 458-464.

Gringeri A, Lundin B, Von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011; 9(4): 700-710.
 Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, Lissitchkov T, Goranov S, Gercheva L et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). *J Thromb Haemost* 2013; 11(6): 1119-1127.

Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, Lissitchkov T, Goranov S, Gercheva L et al. Corrigendum: Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). *J Thromb Haemost* 2014; 12(1): 119-122.

Tabelle 1: Studienpool der systematischen Literaturrecherche

Übergeordnetes Themengebiet / Therapievergleich	Anzahl der abgeschlossenen Studien	Anzahl der laufenden Studien
unterschiedliche Therapiestrategien		
prophylaktische vs. anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII	3	-
unterschiedliche prophylaktische Therapieregime (Dosierung beziehungsweise Applikationsfrequenz)		
hochfrequente vs. niedrigfrequente Standardprophylaxe mit Faktor VIII	-	1
hochfrequente vs. niedrigfrequente Standardprophylaxe mit Faktor IX	1	-
Standardprophylaxe vs. alternatives prophylaktisches Therapieregime mit Faktor VIII oder Faktor IX	3	-
unterschiedliche Faktorpräparate		
Faktor-VIII-Präparat mit niedrigerem vs. Faktor-VIII-Präparat mit höherem Reinheitsgrad	5	-
rekombinantes vs. plasmatisches Faktor-VIII-Präparat	-	1
unterschiedliche Strategien zur Immuntoleranzinduktion mit Faktorpräparaten		
Faktor VIII vs. Faktor VIII / Von-Willebrand-Faktor-Komplex zur Induktion einer Immuntoleranz bei Patienten mit Inhibitoren	-	1
hochdosiertes vs. niedrigdosiertes Faktor-VIII-Therapieregime zur Induktion einer Immuntoleranz bei Patienten mit Inhibitoren	1	-

Tabelle 2: Identifizierte Evidenz je Therapievergleich und Erkrankungssubtyp, differenziert nach Altersgruppen

Übergeordnetes Themengebiet / Therapievergleich Erkrankungssubtyp / Altersgruppe ^a		unterschiedliche Therapie- strategien	unterschiedliche prophylaktische Therapieregime (Dosierung beziehungsweise Applikationsfrequenz)			unterschiedliche Faktorpräparate		unterschiedliche Strategien zur Immuntoleranzinduktion mit Faktorpräparaten	
			prophylaktische vs. on-demand Behandlung	hochfrequente vs. niedrigfrequente Standardprophylaxe	Standardprophylaxe vs. alternatives prophylaktisches Therapieregime	Faktorpräparat mit höherem vs. Faktorpräparat mit höherem Reinheitsgrad	rekombinantes vs. plasmatisches Faktor VIII-Präparat	Faktor VIII vs. Faktor VIII / von Willebrand-Faktor- Komplex	hochdosiertes vs. niedrigdosiertes Faktor-VIII- Therapieregime
Hämophilie A	Kinder	2	(1)	3	4	(1)	(1)	1	
	Jugendliche und Erwachsene	1	-	3	5	-	(1)	-	
Hämophilie B	Kinder	-	1	1	-	-	-	-	
	Jugendliche und Erwachsene	-	1	1	-	-	-	-	

a: Studien, die Kinder und Erwachsenen eingeschlossen haben oder für die keine Angaben zum Alter vorliegen, wurden beiden Altersgruppen zugeordnet. In 2 Studien wurden Jugendliche und Erwachsene eingeschlossen. In einer Studie (BI 4.022 / 71-301 HA-A [Beriate-P-Studie]) wurden Jugendliche ab 14 Jahre eingeschlossen. Diese Studie wurde daher ausschließlich der Altersgruppe Jugendliche und Erwachsene zugeordnet. In einer weiteren Studie (SPINART) konnten gemäß Einschlusskriterien Jugendliche ab 12 Jahre eingeschlossen werden, tatsächlich war aber der jüngste eingeschlossene Patient 15 Jahre alt. Daher wird auch diese Studie der Altersgruppe Jugendliche und Erwachsene zugeordnet.
Die Felder enthalten jeweils die Anzahl der Studien, die zu dem jeweiligen Therapievergleich für den betrachteten Erkrankungssubtyp beziehungsweise die betrachtete Altersgruppe vorliegen (Anzahl laufender Studien in Klammern)

Unterschiedliche prophylaktische Therapieregime

Insgesamt 5 Studien untersuchten unterschiedliche prophylaktische Therapieregime, von denen 1 Studie jedoch noch nicht abgeschlossen ist. In 3 Studien wurde jeweils eine Standardprophylaxe (bspw. 3-mal wöchentlich 25 bis 40 IE/kg) im Vergleich zu einem alternativen prophylaktischen Therapieregime (patientenindividuelle Dosierungen auf der Basis von pharmakokinetischen Parametern) untersucht, 2 weitere Studien (davon eine laufende Studie) untersuchten standardprophylaktische Therapieregime mit jeweils unterschiedlichen Applikationsfrequenzen und Dosierungen. Dabei liegen Ergebnisse aus 3 dieser Studien [7,72,75] erst seit Kurzem öffentlich vor (Publikation beziehungsweise Registerbericht zwischen 2011 und 2012), sodass die Evidenzlücken teilweise gefüllt werden konnten.

7. Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. J Thromb Haemost 2012; 10(3): 359-367.
 72. Valentino LA, Rusen L, Elezovic I, Smith LM, Korth-Bradley JM, Rendo P. Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects. Haemophilia 2014; 20(3): 398-406.
 75. Lindvall K, Astermark J, Björkman S, Ljung R, Carlsson KS, Persson S et al. Daily dosing prophylaxis for haemophilia: a randomized crossover pilot study evaluating feasibility and efficacy. Haemophilia 2012; 18(6): 855-859.

Unterschiedliche Faktorpräparate

Die 5 Studien, in denen jeweils ein Faktorpräparat mit niedrigerem im Vergleich zu einem Faktorpräparat mit höherem Reinheitsgrad untersucht wurde, sind überwiegend in den 1980er beziehungsweise zu Beginn der 1990er-Jahre durchgeführt worden. Die Intervention beziehungsweise Vergleichstherapie stellten ausschließlich aus Humanplasma gewonnene Faktorpräparate dar, die zu jener Zeit einzig verfügbaren Wirkstoffgruppe. Rekombinant gewonnene Faktorpräparate standen erst im Laufe der 1990er-Jahre therapeutisch zur Verfügung. Dabei erscheint es durchaus erstaunlich, dass bislang noch keine Evidenz aus abgeschlossenen Langzeitstudien zum direkten Vergleich von aus Humanplasma gewonnenen Faktorpräparaten gegenüber rekombinanten Faktorpräparaten vorliegt. Diese Lücke wird voraussichtlich nach Beendigung der SIPPET-Studie [87] erstmals gefüllt werden. Die Studie untersucht primär, ob Unterschiede in der Inhibitorenbildung zwischen plasmatischen und rekombinanten Präparaten bestehen.

Das Swedish Council on Health Technology Assessment diskutiert hierzu, dass die pharmazeutischen Unternehmen offensichtlich keine wissenschaftliche Grundlage für verschiedene Faktorpräparate vergleichende Studien sähen, da es angesichts kleiner heterogener Patientengruppen und erwarteter kleiner Unterschiede fraglich sei, ob diese gezeigt werden können [2]. Zudem erfordere die Zulassung keine vergleichenden Studien über einen längeren Zeitraum [9,12].

2. Swedish Council on Health Technology Assessment. Treatment of hemophilia A and B and von Willebrand Disease: a systematic review. Stockholm: SBU; 2011. (SBU-Rapports; Band 208E). URL: <http://sbu.se/upload/Publikationer/Content0/1/Blodarsjuka/Treatment%20of%20Hemophilia%20A%20and%20B.pdf>.

9. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products [online]. 21.07.2011 [Zugriff: 08.01.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109692.pdf.

12. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products [online]. 21.07.2011 [Zugriff: 08.01.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109691.pdf.

87. Mannucci PM, Gringeri A, Peyvandi F, Santagostino E. Factor VIII products and inhibitor development: the SIPPET study (survey of inhibitors in plasma-product exposed toddlers). Haemophilia 2007; 13(Suppl 5): 65-68.

Fazit aus Teilfragestellung 2

Im Folgenden wird das Fazit der vorliegenden Nutzenbewertung getrennt nach Altersgruppen dargestellt. Insgesamt lagen zum Vergleich einer prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Behandlung mit Faktor VIII eine Studie bei Jugendlichen und Erwachsenen sowie 2 Studien bei Kindern vor.

Studien mit Jugendlichen und Erwachsenen

Für die prophylaktische gegenüber der anlassbezogenen Behandlung mit Faktor VIII gibt es

- einen Hinweis auf einen Zusatznutzen hinsichtlich schwerer Blutungen,
- einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich des Gesundheitszustandes, gemessen mittels VAS auf dem EQ-5D-Fragebogen sowie hinsichtlich des Schmerzes, bezogen auf den Teilbereich des durchschnittlichen Schmerzes über die vergangenen 4 Wochen, gemessen mittels VAS auf der Kurzform des McGill-Schmerzfragebogens,
- keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich der Gelenkfunktion aufgrund fehlender Daten, sowie keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich der Gesamtmortalität, lebensbedrohlicher Blutungen, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie hinsichtlich des Teilbereichs des aktuellen Schmerzes, gemessen mittels NRS auf der Kurzform des McGill-Schmerzfragebogens,
- keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden im Hinblick auf SUE, Abbrüche wegen UE sowie das spezifische UE Hemmkörperbildung (alle Titer sowie High-Responder). Zu Infektionen an der Kathetereinstichstelle, Thromboembolien und katheterassoziierten Thrombosen liegen keine Daten vor.

Für den Vergleich der prophylaktischen gegenüber der anlassbezogenen Behandlung mit Faktor IX bei Jugendlichen und Erwachsenen mit Hämophilie B liegen keine Daten vor.

Studien mit Kindern

	<p>Aufgrund der insgesamt unzureichenden Datenqualität lässt sich für den Vergleich der prophylaktischen gegenüber der anlassbezogenen Behandlung mit Faktor VIII bei Kindern nur für wenige Endpunkte eine Aussage zum Zusatznutzen treffen.</p> <p>Für die prophylaktische gegenüber der anlassbezogenen Behandlung mit Faktor VIII gibt es</p> <ul style="list-style-type: none">- einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich schwerer Blutungen,- keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich des Gesundheitszustandes sowie des Schmerzes aufgrund fehlender Daten, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich der Gesamtmortalität sowie lebensbedrohlicher Blutungen aufgrund qualitativ unzureichender und damit nicht interpretierbarer Daten sowie hinsichtlich der Gelenkfunktion und der gesundheits-bezogenen Lebensqualität aufgrund nicht verwertbarer Daten, keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder Schaden im Hinblick auf Thromboembolien und katheterassoziierte Thrombosen aufgrund fehlender Daten sowie im Hinblick auf Infektionen an der Kathetereinstichstelle, SUE, Abbrüche wegen UE und die Hemmkörperbildung (alle Titer sowie High-Responder) aufgrund qualitativ unzureichender und damit nicht interpretierbarer Daten. <p>Für den Vergleich der prophylaktischen gegenüber der anlassbezogenen Behandlung mit Faktor IX bei Kindern mit Hämophilie B liegen keine Daten vor.</p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>G-BA, 2016 [2]. 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 SGBV – Efmoroctocog alfa, vom 16. Juni 2016</p> <p>Vgl. auch IQWiG 2016 [7]</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. November 2015): Efmoroctocog alfa (Elocta®)1 ist angezeigt zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Elocta® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substituionspflichtige 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.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>IQWiG, 2017 [8] Lonococog alfa (Hämophilie A) - Bewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-03</p> <p>Laufendes Verfahren, G-BA Beschluss steht noch aus</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung 04. Januar 2017) Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) AFSTYLA kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie Rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII- Präparate.</p> <p>Ergebnisse Der pU legt keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Lonococog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens Zusatznutzen nicht belegt.</p>

Leitlinien

Srivastava A et al., 2013 [14].

Guidelines for the management of hemophilia.

Leitlinie der World Federation of Hemophilia

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Keine Angabe zur Literatursuche, Konsensusprozess und Review der Leitlinie. Alle Empfehlungen sind mit Literaturstellen belegt. Die Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt.

LoE und GoR

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels Of Evidence

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

OCEBM Levels of Evidence Working Group. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.
 *Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision, indirectness (study PICO does not match questions PICO), because of inconsistency between studies, or because the absolute effect size is very small. Level may be graded up if there is a large or very large effect size.
 **As always, a systematic review is generally better than an individual study.

Empfehlungen

Prophylactic factor replacement therapy

1. Prophylaxis is the treatment by intravenous injection of factor concentrate to prevent anticipated bleeding.

2. Prophylaxis was conceived from the observation that moderate hemophilia patients with clotting factor level $> 1 \text{ IU dL}^{-1}$ seldom experience spontaneous bleeding and have much better preservation of joint function. [21–24]

21 Fischer K, Van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP et al. Changes in treatment strategies for severe haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy. *Haemophilia* 2001; 7: 446–52.

22 Löfqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, Pettersson H. Haemophilia prophylaxis in young patients: a long-term follow-up. *J Intern Med* 1997; 241: 395–400.

23 Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* 1992; 232: 25–32.

24 Aronstam A, Arblaster PG, Rainsford SG, Turk P, Slattery M, Alderson MR et al. Prophylaxis in haemophilia: a double-blind controlled trial. *Br J Haematol* 1976; 33: 81–90.

3. Prophylaxis prevents bleeding and joint destruction and should be the goal of therapy to preserve normal musculoskeletal function. (Level 2) [24–29]

24 Aronstam A, Arblaster PG, Rainsford SG, Turk P, Slattery M, Alderson MR et al. Prophylaxis in haemophilia: a double-blind controlled trial. *Br J Haematol* 1976; 33: 81–90.

25 Astermark J, Petrini P, Tengborn L et al. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol* 1999; 105: 1109–13.

26 Feldman BM, Pai M, Rivard GE et al. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1228–36.

27 Fischer K, Van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP et al. Effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe haemophilia. *Blood* 2002; 99: 2337–41.

28 Gringeri A, Lundin B, Mackensen SV et al., ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011; 9: 700–10.

29 Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *NEJM* 2007; 357: 535–44.

4. Prophylactic replacement of clotting factor has been shown to be useful even when factor levels are not maintained above 1 IU dL^{-1} at all times [26,29,30].

26 Feldman BM, Pai M, Rivard GE et al. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1228–36.

29 Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *NEJM* 2007; 357: 535–44.

30 Petrini P. What factors should influence the dosage and interval of prophylactic treatment in patients with severe haemophilia A and B? *Haemophilia* 2001; 7: 99–102.

5. 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 [31], more studies are needed before a clear recommendation can be made. [32]

31 Fischer K, Van Der Bom JG, Prejs R et al. Discontinuation of prophylactic therapy in severe haemophilia: incidence and effects on outcome. *Haemophilia* 2001; 7: 544–50.

32 Hay CR. Prophylaxis in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2007; 13 (Suppl. 2): 10–5.

6. In patients with repeated bleeding, particularly into target joints, short-term prophylaxis for 4–8 weeks can be used to interrupt the bleeding cycle. This may be combined with intensive physiotherapy or synoviorthesis. (Level 3) [33,34]

33 Kavakli K, Aydogdu S, Taner M et al. Radioisotope synovectomy with rhenium-186 in haemophilic synovitis for elbows, ankles and shoulders. *Haemophilia* 2008; 14: 518–23.

34 Luchtman-Jones L, Valentino LA, Manno C, Recombinant Therapy Workshop Participants. Considerations in the evaluation of haemophilia patients for short-term prophylactic therapy: a paediatric and adult case study. *Haemophilia* 2006; 12: 82–6.

7. Prophylaxis does not reverse established joint damage; however, it

decreases frequency of bleeding and may slow progression of joint disease and improve quality of life.

Faktor VIII Präparate

Für Patienten mit Hämophilie A sind Faktor VIII Präparate die Therapie der Wahl. Es wird keine Empfehlung für rekombinante oder plasmatische Präparate gegeben.

- 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). [1, 2]

1 Evatt BL, Austin H, Leon G, Ruiz-Saéz A, de Bosch N. Haemophilia therapy: assessing the cumulative risk of HIV exposure by cryoprecipitate. *Haemophilia* 1999; 5: 295–300.

2 Farrugia A. Guide for the Assessment of Clotting Factor Concentrates, 2nd edn. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2008.

- 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 (kein LoE angegeben).
- 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 (kein LoE angegeben).
- FVIII concentrates are the treatment of choice for hemophilia A (kein LoE angegeben).

Hemostatic agents

4.1 Clotting factor concentrates

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. (Level 5) [1,2]

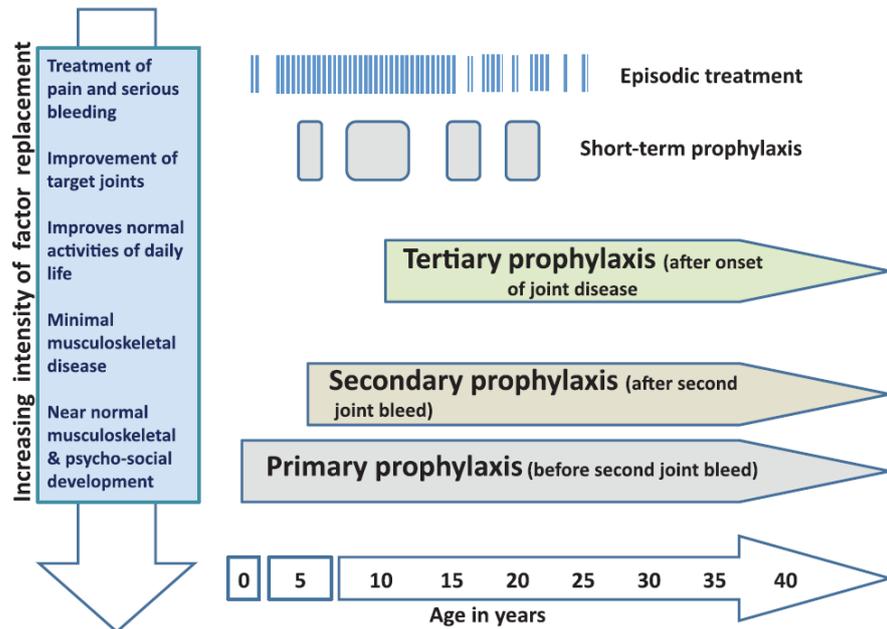
1 Evatt BL, Austin H, Leon G, Ruiz-Saéz A, de Bosch N. Haemophilia therapy: assessing the cumulative risk of HIV exposure by cryoprecipitate. *Haemophilia* 1999; 5: 295-300.

2 Farrugia A. Guide for the Assessment of Clotting Factor Concentrates, 2nd edn. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2008.

7. For treatment of FIX deficiency, a product containing only FIX is more appropriate than prothrombin complex concentrates, which also contain other clotting factors such as factors II, VII, and X, some of which may become activated during manufacture. Products containing activated clotting factors may predispose to thromboembolism. (Level 2) [7,8]

7 Kim HC, McMillan CW, White GC et al. Purified factor IX using monoclonal immunoaffinity technique: clinical trials in hemophilia B and comparison to prothrombin complex concentrates. *Blood* 1992; 79: 568-75.

8 Lippi G, Franchini M. Pathogenesis of venous thromboembolism: when the cup runneth over. *Semin Thromb Hemost* 2008; 34: 747-61.



Adapted from *Blood Transfus* 2008 Sep;6 Suppl 2:s4-11

Fig. 7-1. Strategies for clotting factor replacement at different ages and impact on outcomes.

Hanley J et al., 2017 [6].

Guidelines for the management of acute joint bleeds and chronic synovitis in haemophilia: A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline

A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

The information contained in this guideline was gathered from an appropriate and pertinent literature search in relation to UK practice. (keine weiteren Details zur Suche angegeben) The writing group produced the draft guideline, which was subsequently revised by consensus by members of the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) Advisory Board. Empfehlungen sind nicht mit Literaturstellen verknüpft.

LoE

The quality of evidence is graded as high (A), based on high quality randomized clinical trials, moderate (B), low (C) or very low (D).

GoR

GRADE

Strong recommendations (grade 1, 'recommended') are made when there is confidence that the benefits either do or do not outweigh the harm and costs of treatment. Where the magnitude of benefit or not is less certain, a weaker grade 2 recommendation ('suggested') is made. Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients,

whereas grade 2 recommendations require a more individualized application.

Empfehlungen:

Non - Inhibitor patients - Recommendations

1. All patients with severe haemophilia A ... should be offered home treatment (1B).
2. All patients must have an individual treatment protocol that explains the management of joint and other bleeds with instructions on initial dosage, frequency and when to contact the haemophilia centre for advice (1C).
3. The initial treatment of early and moderate bleeds should aim for a peak factor VIII of between 50 to 60 IU dL⁻¹. This is equivalent to 25 to 30 IU kg⁻¹ for severe haemophilia A for standard and extended half-life products. Early bleeds often do not require a second infusion, and moderate bleeds often respond to a single infusion but may require up to two infusions (1B).

Inhibitor patients - Recommendations

1. Inhibitor patients should be encouraged to be on a home treatment programme and bleeds should be treated as early as possible (1A).
3. aPCC 50–100 µg kg⁻¹ or rFVIIa 270 µg kg⁻¹ as a single dose (or 90 µg kg⁻¹ 2–3 hourly) are equally acceptable treatments for joint or soft tissue bleeds with repeated doses as necessary. The frequency of infusion and duration of treatment should be determined by the clinical response (1B).
5. Tranexamic acid can be considered as adjunctive therapy to aPCC and rFVIIa (2C).
6. Sequential alternating treatment of aPCC and rFVIIa can be considered for the management of limb/life threatening bleeds, and this is associated increased risk of thrombosis (2B).

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Aufgrund mangelnder Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet werden die folgenden Quellen ergänzend dargestellt.

Castro HE et al., 2014 [1].

The History and Evolution of the Clinical Effectiveness of Haemophilia Type A Treatment: A Systematic Review.

Anmerkung FB Med: Patienten aller Altersgruppen werden betrachtet, somit auch Kinder (< 12 Jahre eingeschlossen), sowie nicht-vorbehandelte Personen.

1. Fragestellung

Wirksamkeit verschiedener Behandlungsstrategien bei Patienten mit Hämophilie A.

2. Methodik

Population: Personen aller Altersgruppen mit Hämophilie A aller Schweregrade

Intervention: current interventions (ab 1970, aus Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktoren)

Komparator: conventional interventions

Endpunkt: k.A.

Methodik: Systematischer Review von kontrollierten und nicht-kontrollierten Studien sowie systematischen Reviews. Keine gepoolten Ergebnisse

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Medline, Embase, health economics and health technology assessment database, Ovid, ACP Journal Club, Cochrane Controlled Trials Register, The Cochrane Database of Systematic Reviews und Econlit ab 1970 bis k.A.

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 38 Studien, k.A. zu Gesamtanzahl der Patienten

Qualitätsbewertung der Studien: Studies were ranked based on quality. RCTs, Meta-analyses, Systematic reviews, Cohort studies fulfilling all criteria for internal validity according to the type of study were scored as ++; when findings came from case and control studies, case studies, observational studies fulfilling all criteria for internal validity according to the type of study, or from RCTs, Meta-analyses, Systematic reviews, Cohort studies partially fulfilling criteria for internal validity, they were ranked as +; evidence from the grey literature or case-control studies, case studies, observational studies that did not fulfil any criterion for internal validity were scored 0.

3. Ergebnisdarstellung

Die Primärprophylaxe mit Faktor VIII Präparaten wird empfohlen. Evidenz aus einem RCT für eine geringere Blutungsfrequenz im Vergleich zur on-demand Therapie. Es besteht kein Konsens über das Standardvorgehen (z.B. Dosierung von Faktorpräparaten) zur Prophylaxe.

- Prophylaxis defined as a form of prevention has proven to be superior in preventing bleeding events, and their subsequent sequelae.
- Although there are several prophylactic schemes a consensus meeting of experts held in London in 2002, helped to define

“primary prophylaxis” as a long-term continuous treatment (intent of treating 52 weeks/year up to adulthood receiving treatment at a minimum of 46 weeks/year), started before the age of 2 years and prior to any clinically evident joint bleeding or before the onset of joint damage irrespective of age (defined as having had no more than one joint bleed). This prophylactic replacement of clotting factor has been recommended as the gold standard of care by the WFH and the World Health Organization (WHO).

- The US Joint Outcome Study (JOS), the first RCT that compared prophylaxis and on-demand therapy, included 65 young children (< than 30 months of age), who were randomized to receive prophylaxis versus on-demand treatment (infusions of 25 IU/Kg of FVIII every 2 days for prophylaxis versus on-demand treatment three or more infusions of FVIII, using at least 80 IU/Kg to treat articular bleeds), the annual mean incidence of bleeding episodes was much less in the prophylaxis group compared to the on-demand group (0.63 ± 1.35 vs. 4.89 ± 3.57 respectively $P < 0.001$).
- A consensus about the best prophylaxis protocol is still undetermined. Primary prophylaxis based on the Swedish protocol (also known as the high-dose Malmö protocol) involves the administration of 20–40 FVIII 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.

Critical appraisal:

9 studies scored ++, 26 studies scored +, and 3 studies scored 0

4. Fazit der Autoren

Literature has largely demonstrated the superior clinical effectiveness of prophylaxis when compared with on-demand therapy. Data from the WFH and WHO proved that prophylaxis is still distant to become universal, and for those countries with the lowest per capita gross national product (GNP) haemophilia healthcare is either inadequate, or there is no care at all.

**Matino D et al.,
2015 [13].**

Recombinant factor
VIIa concentrate
versus plasma-
derived
concentrates for
treating acute
bleeding episodes
in people with
haemophilia and
inhibitors

(Cochrane Review)

*Anmerkung FB Med: Es werden Kinder und Erwachsene betrachtet
(8-55 Jahre), keine Angaben zur Vorbehandlung.*

1. Fragestellung

To determine the clinical effectiveness of recombinant factor VIIa concentrate compared to plasma-derived concentrates for treating acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors.

2. Methodik

Population: Children and adults with haemophilia, of all degrees of severity diagnosed by decreased blood levels of functional procoagulant FVIII or FIX and with FVIII or FIX inhibitors of any titre.

Intervention: Recombinant FVIIa concentrate (rFVIIa)

Komparator: human plasma-derived concentrates (high-dose human or recombinant FVIII or FIX concentrate; PCCs; aPCC)

Endpunkt:

Primary outcomes

1. Early cessation of bleeding measured by
 - i) changes on any subjective or objective pain and mobility scale or
 - ii) by the volume of haematoma assessed radiologically at any point in the first 48 hours

Secondary outcomes

1. Number of participants requiring additional or alternative treatment
2. Number of participants with adverse effects (thromboses; allergic reactions)
3. Correction of abnormal haemostatic laboratory test results

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): most recent search 23 September 2015

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 2 Studien; davon nur eine, welche sich ausschließlich mit Hämophilie A (66 Patienten) beschäftigt; die zweite Studie enthielt Patienten mit Hämophilie A und B ohne Subgruppenanalysen und wird daher nicht dargestellt

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane Risk of Bias Tool

3. Ergebnisdarstellung

Hinweis: Ergebnisse nur von einer Studie (Patienten mit schwerer Hämophilie A)

Analysis I.1. Comparison I aPCC 75 - 100 IU/kg vs rFVIIa 90 - 120 mcg/kg x 2 doses, Outcome I Treatment efficacy judgement.

Review: Recombinant factor VIIa concentrate versus plasma-derived concentrates for treating acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors

Comparison: I aPCC 75 - 100 IU/kg vs rFVIIa 90 - 120 mcg/kg x 2 doses

Outcome: I Treatment efficacy judgement

Study or subgroup	rFVIIa N	aPCC N	log [Odds Ratio] (SE)	Odds Ratio IV,Fixed,95% CI	Odds Ratio IV,Fixed,95% CI
1 At 2 hours Astermark 2007	48	48	0.675 (0.439)		1.96 [0.83, 4.64]
2 At 6 hours Astermark 2007	47	47	0.132 (0.511)		1.14 [0.42, 3.11]
3 At 12 hours Astermark 2007	45	45	-0.305 (0.571)		0.74 [0.24, 2.26]
4 At 24 hours Astermark 2007	42	42	0.949 (0.84)		2.58 [0.50, 13.40]
5 At 36 hours Astermark 2007	41	41	1.709 (1.36)		5.52 [0.38, 79.40]
6 At 48 hours Astermark 2007	41	41	1.382 (0.969)		3.98 [0.60, 26.61]

_ Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) study. *Blood* 2007;**109**(2):546-51.

Carlsson KS, Astermark J, Donfield SM, Berntorp E. Health-Economic analysis of alternative bypassing agent in haemophilia complicated by an inhibitor - the FEIBA NovoSeven comparative study (FENOC). *Blood* 2006;**108**: 457.

Critical appraisal: high risk of bias, because open-label trial and per protocol analysis

4. Anmerkungen der Autoren

- Both the treatments were shown to be effective and safe and can be used to treat bleeding in people with haemophilia with inhibitors, but were not able to prove superiority of one treatment over the other.

Lopez-Fernandez MF et al., 2016 [12].

Spanish Consensus Guidelines on prophylaxis with bypassing agents in patients with haemophilia and inhibitors

Anmerkung FB Med: Die Empfehlungen sind vorwiegend aus Studien an Kindern abgeleitet und unterscheiden nicht zwischen vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten.

Fragestellung: Entwicklung einer Evidenz – und Expertenmeinung basierten Leitlinie zur prophylaktischen Therapie von Patienten mit Hämophilie A und hohen Titern an FVIII Inhibitoren

Methodik

Grundlage der Leitlinie

A literature search of articles published in the English language up to March 2015 was undertaken using PubMed/Medline and the main international haematology and thrombosis and haemostasis congresses (up to March 2015).

The expert panel included nine Spanish haematologists.

LoE/GoR

The levels of evidence (LE) and recommendations were evaluated according to the system developed by the USA Agency for Health Care Policy and Research (30). Those recommendations based on evidence obtained from at least one good quality randomised-controlled trial (evidence levels Ia and Ib) were designated as grade A. Those based on well conducted non-randomised clinical studies (evidence levels IIa, IIb, III) were designated as grade B and other recommendations based on expert opinion and/or clinical experience (evidence level IV) were rated as grade C.

30. Laffan M, et al. The diagnosis of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors Organization. Haemophilia 2004; 10:

199–217.

Sonstige methodische Hinweise:

Aus Mangel an fehlenden Studien basieren die meisten Empfehlungen nur auf Fallstudien und Fallserien (Evidenzgrad C). Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt. Empfehlungen werden nicht direkt mit Literatur verknüpft, allerdings wird zugrundeliegende Literatur in vorangestellten Absatz beschrieben.

Ergebnisse

Number of analysed studies in each prophylactic group.

	Time of prophylaxis		
	Pre-ITI	During ITI	Post/No ITI
Prophylaxis*			
Primary	3	1	4
Secondary	4	15	27
Bypassing agent*			
aPCC	3	10	20
rFVIIa	4	6	9
Both	-	-	2
Type of study*			
Case report	2	4	4
Case series	4	9	16
Retrospective study	1	3	3
Prospective not-randomised study	-	-	1
Prospective-randomised trial + subanalysis	-	-	7
Level of evidence (grade of recommendation)*			
Ia (A)	-	-	-
Ib (A)	-	-	7
IIa (B)	-	-	-
IIb (B)	-	-	1
III (B)	1	3	3
IV (C)	6	13	20
Total studies	7	16	31

*Some studies are counted more than once since they include patients in different prophylactic groups

Number of patients included in each prophylactic group.:

		Prophylaxis		ITI		
		Primary	Secondary	Pre-ITI	During ITI	Post/No ITI
Number of patients	aPCC	10	262	7	91	174
	rFVIIa	18	148	25	22	119
	Total	28	410	32	113	293

Which patients may benefit from prophylaxis with bypassing agents?

- The panel recommends long-term primary prophylaxis for patients without clinically evident joint damage prior to and during ITI (according to the definition stated in Definition of primary and secondary prophylaxis patients) to prevent recurrence of life threatening or intra-articular bleeds and/or onset of joint damage (Grade C).
- ‘Continuation of prophylaxis’ with bypassing agents is advised in patients developing inhibitors while receiving primary or secondary prophylaxis with FVIII (Grade C).
- Long-term, continuous secondary prophylaxis is recommended for patients (while awaiting ITI, during ITI or in patients not undergoing ITI or in whom ITI has failed) with clinically evident joint damage or established arthropathy (according to the definition stated in Definition of primary and secondary prophylaxis patients) to prevent recurrence of bleeding events, development of target joints or onset of joint damage and to slow the progression of existing joint damage

(Grade C). Improving HRQoL and reducing the impact of bleeds on daily life are also objectives in these cases.

- Prophylaxis is especially advised in patients in whom the disease has a serious impact on daily life, with affected mobility and functionality, poor HRQoL, frequent absences from school or work, or frequent and long hospitalisations (Grade C).
- Short-term prophylaxis (3–6 months) should be considered for patients requiring active or prolonged physiotherapy until goals are met, in older patients with target joints and prior to episodes of strenuous or high-risk activities (Grade C).

Which agent is recommended for each of the patient groups?

- In patients awaiting ITI, rFVIIa should be the prophylactic agent of choice (Grade C). Should this agent fail or be unavailable, aPCC may be used, taking into account that a transient rise in inhibitor titre may occur.
- During ITI and for those not undergoing ITI or in whom ITI has failed, either aPCC or rFVIIa can be used as prophylactic agents (Grade A). The choice of agent should be made taking into account: age (children or adult patient), previous experience with any of the bypassing agents, patient's preference, pharmacokinetic properties and ease of infusion.
- Simultaneous or sequential administration of both bypassing agents for prophylactic purposes is discouraged (Grade C).

When should prophylaxis be interrupted?

- When prophylaxis is started during the “pre-ITI” period, it should be continued during ITI as the risk of bleeding is still high during this period.
- Prophylaxis during ITI should be interrupted when the inhibitor titre falls below 1–2 BU/ml or when FVIII levels are
- In all patients, independent of whether they will undergo ITI or not, prophylaxis should be interrupted either when: i) it has measurable, been considered to be inefficacious or to have failed; ii) it is difficult or even impossible due to patient refusal, poor venous access or poor adherence; or iii) in patients receiving short-term prophylaxis for specific goals once these have been met.

Are there special safety concerns?

- Despite the limited evidence, both aPCC and rFVIIa appear to be safe for long-term prophylaxis.
- The possibility of an anamnestic response should be considered when using aPCC, especially during the ‘pre-ITI’ period, although evidence points to a transient effect when compliance is good.
- Laboratory monitoring of fibrinogen and platelet levels is advised when high doses of aPCC are used (100–200 IU/kg/day). Doses should be reduced to 50 IU/kg/day or treatment should be interrupted if a decrease in fibrinogen or platelet levels is apparent.
- Although no serious adverse events have been reported, careful monitoring for possible complications, especially thrombotic episodes, is advisable.
- Risk/benefit of treatment should be assessed in men presenting with cardiovascular risk factors. Should prophylaxis be initiated, strict

	<p>monitoring of thrombotic adverse events is advisable.</p> <ul style="list-style-type: none">• A peripheral vein should be the route of choice for the delivery of prophylaxis via a CVAD and should be used only when strictly necessary and for a limited duration of time. Measures to prevent infections should be adopted.
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Detallierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 16.05.2017

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Hemophilia A] explode all trees
2	haemophilia* or hemophilia*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3	factor deficien* 8:ti,ab,kw
4	factor deficien* VIII:ti,ab,kw
5	#1 or #2 or #3 or #4
6	Publication Year from 2012 to 2017

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 16.05.2017

#	Suchfrage
1	"hemophilia a"[MeSH]
2	(hemophilia*[Title/Abstract]) OR haemophilia*[Title/Abstract]
3	((factor[Title/Abstract] AND deficien*[Title/Abstract]) AND VIII[Title/Abstract])
4	((factor[Title/Abstract] AND deficien*[Title/Abstract]) AND 8[Title/Abstract])
5	((#1) OR #2) OR #3) OR #4
6	(((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR drug*[Title/Abstract]
7	#5 AND #6
8	(#7) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
9	(#7) AND (((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])))
10	#8 OR #9
11	(#10) AND Publication date from 2012/05/01 to 2017/05/16

Leitlinien in Medline (PubMed) am 16.05.2017

#	Suchfrage
1	"hemophilia a"[MeSH]
2	(hemophilia*[Title/Abstract]) OR haemophilia*[Title/Abstract]
3	((factor[Title/Abstract] AND deficien*[Title/Abstract]) AND VIII[Title/Abstract])
4	((factor[Title/Abstract] AND deficien*[Title/Abstract]) AND 8[Title/Abstract])
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#4	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title/Abstract])
5	(#4) AND Publication date from 2012/05/01 to 2017/05/16

Literatur:

1. **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 2014;30(1):1-11.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 SGBV – Efmorococog alfa, vom 16. Juni 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 15.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2615/2016-06-16_AM-RL-XII_Efmorococog-alfa_D-195_BAnz.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 SGBV – Turoctocog alfa vom 03. Juli 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 15.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2026/2014-07-03_AM-RL-XII_Turoctocog%20alfa_2014-01-15-D-092_BAnz.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Simoctocog alfa vom 07.05.2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 15.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2245/2015-05-07_AM-RL-XII_Simoctocog%20alfa_2014-11-15-D-140_BAnz.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in der Fassung vom 18. Oktober 2005 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 7 (S. 88) vom 11. Januar 2006 in Kraft getreten am 12. Januar 2006; zuletzt geändert am 15. Dezember 2011 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 197 (S. 4 655) vom 30. Dezember 2011 in Kraft getreten am 31. Dezember 2011. Anlage 2, Nr. 2: Diagnostik und Versorgung von Patienten mit Gerinnungsstörungen (Hämophilie) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2011. [Zugriff: 15.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-576/ABK-RL_2011-12-15_WZ-Seite-43-45_rot.pdf.
6. **Hanley J, McKernan A, Creagh MD, Classey S, McLaughlin P, Goddard N, et al.** Guidelines for the management of acute joint bleeds and chronic synovitis in haemophilia. Haemophilia 2017; [Epub ahead of print].
7. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Eftrenonacog alfa - Bewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G15-54 [online]. 30.03.2016. Köln (GER): IQWiG. [Zugriff: 09.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 376). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-54_Efmorococog%20alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
8. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Lonoctocog alfa (Hämophilie A) - Bewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-03 [online]. 25.04.2017. Köln (GER): IQWiG. [Zugriff: 09.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 506). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-03_Lonoctocog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
9. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Simoctocog alfa - Bewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G14-

- 41 [online]. 11.02.2015. Köln (GER): IQWiG. [Zugriff: 09.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 277).
10. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Therapie von Hämophilie-Patienten; Rapid Report; Auftrag A13-07 [online]. 28.05.2015. Köln (GER): IQWiG. [Zugriff: 09.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 305). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-07_Rapid-Report_Therapie-von-Haemophilie-Patienten.pdf.
 11. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Turoctocog alfa - Bewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G14-04 [online]. 10.04.2014. Köln (GER): IQWiG. [Zugriff: 09.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 218). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-04_Turoctocog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
 12. **Lopez-Fernandez MF, Altisent Roca C, Alvarez-Roman MT, Canaro Hirnyk MI, Mingot-Castellano ME, Jimenez-Yuste V, et al.** Spanish Consensus Guidelines on prophylaxis with bypassing agents in patients with haemophilia and inhibitors. *Thromb Haemost* 2016;115(5):872-895.
 13. **Matino D, Makris M, Dwan K, D'Amico R, Iorio A.** Recombinant factor VIIa concentrate versus plasma-derived concentrates for treating acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2015(12). URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004449.pub4/abstract>.
 14. **Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al.** Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013;19(1):e1-47.