



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

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Turoctocog alfa pegol

Vom 6. Februar 2020

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage.....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten.....	17
4. Verfahrensablauf.....	17
5. Beschluss.....	19
6. Anhang.....	23
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	23
B. Bewertungsverfahren	26
1. Bewertungsgrundlagen.....	26
2. Bewertungsentscheidung.....	26
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	26
2.2 Nutzenbewertung.....	26
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	26
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	26
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	26
2.2.4 Therapiekosten.....	26
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ...	27
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	28
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	31
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	32
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	32
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	33
5.1 Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH.....	33
5.2 Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	53

5.3	Stellungnahme DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung	59
5.4	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	76
D.	Anlagen.....	81
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	81
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	88

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 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Turoctocog alfa pegol ist der 1. August 2019. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i. V. m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 30. Juli 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 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 Turoctocog 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 Turoctocog 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 Turoctocog alfa pegol (Esperoct®) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- 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.

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.

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

- Octocog alfa beinhaltet das natürliche menschliche Faktor VIII-Glykoprotein mit der vollständigen Aminosäuresequenz². Bei Rurioctocog alfa pegol sowie Damoctocog alfa pegol handelt es sich jeweils um einen 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. Die pegylierten Faktor-VIII-Präparate Rurioctocog alfa pegol sowie Damoctocog alfa pegol sind für Patienten mit Hämophilie A erst ab einem Alter von 12 Jahren 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 VIIIa-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 zu ersetzen. 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.

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.

² Unterschiedliche Fertigarzneimittel verfügbar.

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 (Beschlüsse vom 20. September 2018 sowie vom 5. September 2019)
- Rurioctocog alfa pegol (Beschluss vom 1. November 2018)
- Damoctocog alfa pegol (Beschluss vom 20. Juni 2019)

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 Turoctocog 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

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

Für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener 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 Turoctocog alfa pegol keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Als weitere Untersuchungen wurden die beiden nicht vergleichenden Zulassungsstudien PATHFINDER2 und PATHFINDER3 im Dossier dargestellt sowie Vorher-Nachher-Vergleiche auf Basis der PATHFINDER2-Studie vorgelegt.

Bei der Phase-III-Studie PATHFINDER2 handelt es sich um eine offene, nicht-kontrollierte Studie im Parallelgruppendesign zum Vergleich einer Bedarfsbehandlung gegenüber einer prophylaktischen Behandlung mit Turoctocog alfa pegol bei vorbehandelten, männlichen Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A (Faktor-VIII-Aktivität < 1 %). In der Hauptphase der Studie wurden die Patienten entweder nach Bedarf mit 20 bis 75 IE/kg behandelt oder erhielten alle 4 Tage oder zweimal wöchentlich eine Prophylaxe mit 50 IE/kg Turoctocog alfa pegol. In der ersten Extensionsphase wurden geeignete Patienten auf eines von zwei Dosierungsintervallen zur Prophylaxe randomisiert: die Patienten erhielten entweder alle 7 Tage 75 IE/kg oder alle 4 Tage 50 IE/kg Turoctocog alfa pegol. Patienten, bei denen ≥ 2 Blutungen auftraten, mussten wieder zum 4-tägigen Rhythmus wechseln. In der zweiten Extensionsphase der Studie konnten die Patienten in der Prophylaxe je nach Häufigkeit ihrer Blutungsepisoden zwischen dem 4-tägigen und dem 7-tägigen Applikationsintervall wechseln.

In der einarmigen, nicht vergleichenden, chirurgischen Phase-III-Studie PATHFINDER3 wurde Turoctocog alfa pegol beim Blutungsmanagement während operativer Eingriffe untersucht. Hierzu wurden Teilnehmer der Studie PATHFINDER2 eingeschlossen, die sich einer schweren Operation unterziehen mussten. Die Operationen mussten eine mehrtägige Substitution mit Faktor-VIII-Präparaten erfordern. Die Dosis von Turoctocog alfa pegol wurde in Abhängigkeit vom Faktor-VIII-Aktivitätslevel und der Schwere der Operation gemäß den Richtlinien der World Federation of Haemophilia (WFH) patientenindividuell gewählt. Die Behandlung erfolgte vor sowie bis zu 14 Tage nach der Operation.

Für die Studie PATHFINDER2 beschränkt der pharmazeutische Unternehmer seine Aussagen zur Ableitung des Zusatznutzens auf diejenigen Patienten, die eine Prophylaxe erhielten, während die Patienten unter einer Bedarfsbehandlung mit Turoctocog alfa pegol, die ebenfalls vom Anwendungsgebiet umfasst sind, nicht berücksichtigt werden. Die Ergebnisse der Studie PATHFINDER3 stellt der pharmazeutische Unternehmer lediglich deskriptiv dar und strebt keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

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.

Vorher-Nachher-Vergleich

Bei den zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung auf Basis der PATHFINDER2-Studie vorgelegten Vorher-Nachher-Vergleichen handelt es sich um Gegenüberstellungen der prophylaktischen Studienbehandlung mit Turoctocog alfa pegol gegenüber einer vor Studienbeginn erhaltenen individuellen prophylaktischen Behandlung mit anderen rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-VIII-Präparaten durch. Zusätzlich stellt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse für eine post hoc gebildete Teilpopulation von Patienten dar, die aus OECD-Ländern stammen, um die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zu adressieren. Der pharmazeutische Unternehmer gibt zudem an, dass die Patienten dieser Teilpopulation sowohl während der Studie, als auch in der Vortherapie eine zulassungskonforme Langzeitprophylaxe nach den Vorgaben der Fachinformation erhalten haben. Es werden mehrere Vorher-Nachher-Vergleiche – für die gesamte Teilpopulation, wie auch getrennt für Jugendliche und Erwachsene – vorgelegt.

Die Vergleiche basieren auf Daten von Patienten, die vor Studienbeginn („Vorher“) eine individuelle prophylaktische Behandlung mit anderen rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-VIII-Präparaten erhielten und im Anschluss an der Studie PATHFINDER2 („Nachher“) teilgenommen hatten. Aufgrund starker methodischer Limitationen können diese Vergleiche für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Die Vergleichbarkeit der Rahmenbedingungen/ des Settings (unkontrollierte Behandlung vor Studie vs. kontrollierte Studienbedingungen in PATHFINDER2) kann insgesamt nicht mit hinreichender Sicherheit als gegeben eingeschätzt werden. Die ergänzend vorgelegten Auswertungen zu einer zulassungs- bzw. Fachinformationskonform behandelten Teilpopulation erhöhen nicht die Interpretierbarkeit der vorgelegten Vergleiche, da eine adäquate Therapie der Patienten mit Hämophilie A im Vorfeld der Studie fraglich war. Eine Interpretation der vor Beginn der Studie PATHFINDER2 beobachteten Blutungsraten ist in der Gesamtschau nicht möglich. Auch führte der pharmazeutische Unternehmer seine Vorher-nachher-Vergleiche nur selektiv für Endpunkte der Morbidität (annualisierte Blutungsrate, Gesundheitszustand) und Lebensqualität, nicht jedoch für Endpunkte zu Nebenwirkungen durch.

Demnach kann der Vorher-Nachher-Vergleich für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

Fazit:

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa pegol vor. Der G-BA betrachtet die dargelegten Ergebnisse insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Zusatznutzen von Turoctocog alfa pegol 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 Esperoct® mit dem Wirkstoff Turoctocog alfa pegol.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter 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 direkt vergleichende Studie für Turoctocog alfa pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die vorgelegten Vorher-Nachher-Vergleiche sind aufgrund methodischer Limitationen ebenfalls nicht geeignet die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen. Somit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens für Turoctocog alfa pegol zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen für vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII Mangel) keine geeigneten Daten 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 die vorangegangenen Beschlüsse des G-BA im Indikationsgebiet Hämophilie A im Alter ab 12 Jahren³ 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 Esperoct® (Wirkstoff: Turoctocog alfa pegol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. Dezember 2019):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Turoctocog 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: 15. Januar 2020).

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				
Turoctocog alfa	kontinuierlich,	91	1	91

³ Beschluss vom 1. November 2018 zu Rurioctocog alfa pegol, Beschluss vom 20. Juni 2019 zu Damoctocog 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.

pegol	alle 4 Tage			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII				
Damoctocog alfa pegol ⁶	kontinuierlich, 2 x wöchentlich oder alle 5 Tage oder alle 7 Tage	52 - 104	1	52 - 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
Rurioctocog alfa pegol	kontinuierlich, 2 x wöchentlich	104	1	104
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:

Es wird der theoretische Jahresverbrauch von Turoctocog 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. Turoctocog alfa pegol, Damooctocog alfa pegol und Rurioctocog alfa pegol sind erst ab 12 Jahren zugelassen.

⁶ Die Fachinformation zu Damooctocog 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 wurden die Dosierungsschemata mit der größten Verbrauchsspanne (60 I.E. pro kg Körpergewicht alle 7 Tage bis 60 I.E. pro kg Körpergewicht alle 5 Tage) verwendet. Der Verbrauch bei Anwendung der anderen Dosierungsschemata 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 Nuwiiq®. 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 Dosierungsschemata liegt innerhalb der errechneten Verbrauchsspanne.

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

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“, angenommen¹¹. Für das zugrundeliegende Durchschnittsgewicht (kg) in der jeweiligen männlichen Altersgruppe wurde der Mittelwert der Altersgruppe verwendet: von 12 bis unter 18 Jahren beträgt dieser von 61,8 kg.

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 gewichtsadjustierten 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.) ¹¹	Verbrauch nach Wirkstärke (I.E) pro Behandlungstag		Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke (DFL bzw. FER) ¹²		
Zu bewertendes Arzneimittel								
Turoctocog alfa pegol	50 – 75 I.E.	<u>Erwachsene</u>	<u>Erwachsene</u>		91	<u>Erwachsene</u>		
		4.250 -6.375	1 x	3.000		91 x	3.000	
			1 x	1.500		91 x	1.500	
				bis			bis	
			2 x	3.000		181 x	3.000	
		12 - <18 Jahre	3.090 -4.635	1 x		3.000	91 x	3.000
				1 x		500	91 x	500
						bis		bis
1 x	3.000			91 x	3.000			
		1 x	2.000	91 x	2.000			
Zweckmäßige Vergleichstherapie								
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII								
Damoctocog	60 I.E.	<u>Erwachsene</u>	<u>Erwachsene</u>		52 - 73	<u>Erwachsene</u>		

¹¹ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 09.12.2019]. URL: www.gbe-bund.de

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.) ¹¹	Verbrauch nach Wirkstärke (I.E) pro Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke (DFL bzw. FER) ¹²
alfa pegol ⁶		5.100	1 x 3.000 1 x 2.000 1 x 250 bis 1 x 3.000 1 x 2.000 1 x 250		52 x 3.000 52 x 2.000 52 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>
		3.708	1 x 3.000 1 x 500 1 x 250 bis 1 x 3.000 1 x 500 1 x 250		52 x 3.000 52 x 500 52 x 250 bis 73 x 3.000 73 x 500 73 x 250
Efmoroctocog alfa	25 - 65 I.E.	<u>Erwachsene</u>	<u>Erwachsene</u>	73 - 122	<u>Erwachsene</u>
		2.125 – 5.525	1 x 2.000 1 x 250 bis 1 x 3.000 1 x 2.000 1 x 500 1 x 250		73 x 2.000 73 x 250 bis 122 x 3.000 122 x 2.000 122 x 500 122 x 250
		<u>12 - <18 Jahre</u>	<u>12 - <18 Jahre</u>		<u>12 - <18 Jahre</u>
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		104 x 1.000 104 x 250 bis 156 x 3.000

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (I.E. pro kg KG)	Dosis/ Patient/ Behandlungstag (I.E.) ¹¹	Verbrauch nach Wirkstärke (I.E) pro Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke (DFL bzw. FER) ¹²
			1 x 250		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
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 1 x 500 bis 2 x 2.000 1 x 250		104 x 2.000 104 x 1.000 104 x 500 bis 208 x 2.000 104 x 250
		<u>12 - <18 Jahre</u>	<u>12 - <18 Jahre</u>		<u>12 - <18 Jahre</u>
		2.472 – 3.090	1 x 2.000 1 x 500 bis 1 x 2.000 1 x 1.000 1 x 250		104 x 2.000 104 x 500 bis 104 x 2.000 104 x 1.000 104 x 250

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (I.E. pro kg KG)	Dosis/ Patient/ Behandlungstag (I.E.) ¹¹	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 1 x 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

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		
Turoctocog alfa pegol	500 I.E.	714,00 €
	1.000 I.E.	1.428,00 €
	1.500 I.E.	2.142,00 €
	2.000 I.E.	2.856,00 €
	3.000 I.E.	4.284,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII		
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)
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 €
	4.000 I.E.	4.483,92 €
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 €
Moroctocog 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.	268,35 €
	500 I.E.	536,69 €
	1.000 I.E.	1.073,38 €
	2.000 I.E.	2.146,76 €
Simoctocog 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 €
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII		
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-Tabax: 15. Januar 2020

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. November 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 30. Juli 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Turoctocog alfa pegol beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. Juli 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Turoctocog alfa pegol beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Oktober 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Dezember 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 28. Januar 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. November 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Dezember 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Dezember 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. Dezember 2019 21. Januar 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Februar 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Turoctocog alfa pegol**

Vom 6. Februar 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 19. Dezember 2019 (BAnz AT 10.03.2020 B5), wie folgt zu ändern:

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

Turoctocog alfa pegol

Beschluss vom: 6. Februar 2020
In Kraft getreten am: 6. Februar 2020
BAnz AT 24.03.2020 B5

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 1. August 2019):

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter 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 (angeborener Faktor-VIII-Mangel)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effekt	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.

Erläuterungen:
↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential
↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential
↔: kein relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine Daten vor
n.b.: nicht bewertbar

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

Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener 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 Esperoct® (Wirkstoff: Turoctocog alfa pegol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. Dezember 2019):

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:¹

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patient	
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Turoctocog alfa pegol	Erwachsene	584.766,00 € - 844.662,00 €
	12 - <18 Jahre	454.818,00 € - 649.740,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:		
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII		
Damoctocog alfa pegol	Erwachsene	484.056,30 € - 679.540,58 €
	12 - <18 Jahre	345.754,50 € - 485.386,13 €
Rurioctocog alfa pegol	Erwachsene	390.710,32 € - 474.433,96 €
	12 - <18 Jahre	279.078,80 € - 362.802,44 €
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 €

¹ Die Preise unterliegen nicht der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV).

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patient	
	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: 15. Januar 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 6. Februar 2020 in Kraft.

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

Berlin, den 6. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

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

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

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

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 – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Turoctocog alfa pegol**

Vom 6. Februar 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 19. Dezember 2019 (BAnz AT 10.03.2020 B5), wie folgt zu ändern:

I.

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

Turoctocog alfa pegol

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 1. August 2019):

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter 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 (angeborener Faktor-VIII-Mangel)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effekt	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.

Erläuterungen:

↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential

↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential

↔: kein relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine Daten vor

n. b.: nicht bewertbar

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

Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener 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 Esperoct® (Wirkstoff: Turoctocog alfa pegol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. Dezember 2019):

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



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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:¹

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient	
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Turoctocog alfa pegol	Erwachsene	584 766,00 € – 844 662,00 €
	12 – < 18 Jahre	454 818,00 € – 649 740,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:		
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII		
Damoctocog alfa pegol	Erwachsene	484 056,30 € – 679 540,58 €
	12 – < 18 Jahre	345 754,50 € – 485 386,13 €
Rurioctocog alfa pegol	Erwachsene	390 710,32 € – 474 433,96 €
	12 – < 18 Jahre	279 078,80 € – 362 802,44 €
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 €
Morococog 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 €
Simococog 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-Steuer: 15. Januar 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 6. Februar 2020 in Kraft.

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

Berlin, den 6. Februar 2020

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 30. Juli 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Turoctocog alfa pegol eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. November 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 Turoctocog alfa pegol - Gemeinsamer Bundesausschuss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Turoctocog alfa pegol

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Turoctocog alfa pegol
- **Handelsname:** Esperoct®
- **Therapeutisches Gebiet:** Hämophilie A (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novo Nordisk Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.11.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.11.2019
- **Beschlussfassung:** Anfang Februar 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-08-01-D-468)

Modul 1

(PDF 486,14 kB)

Modul 2

(PDF 440,60 kB)

Modul 3

(PDF 1,23 MB)

Modul 4

(PDF 4,19 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 752,32 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Turoctocog alfa pegol (Esperoct®)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Turoctocog alfa pegol zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A sind:

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

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/478/>

01.11.2019 - Seite 1 von 3

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der 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 01.11.2019 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 282,20 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.11.2019
 - Mündliche Anhörung: 09.12.2019
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.12.2019 **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 155.50 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 **22.11.2019** 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 - Turoctocog alfa pegol - 2019-08-01-D-468*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 09.12.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.12.2019 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: Anfang Februar 2020). 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 09.12.2019 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novo Nordisk Pharma GmbH	21.11.2019
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.11.2019
Roche Pharma AG	20.11.2019
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung	22.11.2019

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
Novo Nordisk Pharma GmbH						
Lüdtke, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bassus, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fußer, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Kiencke, Hr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Roche Pharma AG						
Pfeiffer, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schlagmüller, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	20.11.2019
Stellungnahme zu	Turoctocog alfa pegol / Esperoct®
Stellungnahme von	<i>Novo Nordisk Pharma GmbH Dr. Katharina Thiele Brucknerstr. 1 D - 55127 Mainz</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Angaben zur Nutzenbewertung von Esperoct®</u></p> <p>Am 01.11.2019 hat der G-BA das Dossier zur Nutzenbewertung von Turoctocog alfa pegol (Esperoct®) und die dazugehörige Dossierbewertung des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Esperoct® ist zugelassen im Anwendungsgebiet „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel)“. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgte im Vergleich zu der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „rekombinante und aus humanem Plasma hergestellte Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate“.</p> <p>Esperoct® ist ein langwirksames Faktor VIII-Präparat. Strukturell ist Esperoct® ein PEGyliertes Konjugat des bereits in der Versorgung etablierten Standardfaktor VIII-Produktes Turoctocog alfa (NovoEight®). Durch die PEGylierung hat Esperoct® im Vergleich zu Standardfaktor VIII-Produkten eine 1,6fach verlängerte Halbwertszeit und ist dadurch über einen längeren Zeitraum im menschlichen Körper wirksam [1].</p> <p>Der Therapieansatz bei der Behandlung von Hämophilie A-Patienten mit Faktor VIII-Präparaten besteht darin, den fehlenden Faktor VIII mit einer prophylaktischen Substitutionstherapie zu ersetzen [2]. Durch die Prophylaxe kann der plasmatische Faktor VIII-Spiegel dauerhaft angehoben und damit eine suffiziente Hämostase wiederhergestellt werden [3]. Hierdurch kann das Risiko sowohl spontaner als auch traumatischer Blutungen reduziert werden [4]. Bei der Behandlung der schweren Hämophilie A wird Faktor VIII prophylaktisch substituiert; die Bedarfsbehandlung spielt wegen des erhöhten Blutungsrisikos bei der</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Langzeittherapie in Deutschland nur eine nachrangige Rolle [5].</p> <p>Vollständige Blutungsfreiheit und langfristige Gelenkgesundheit unter Prophylaxe können nicht bei allen Patienten erreicht werden [6-8]. Ein Grund hierfür könnte sein, dass die bisher therapeutisch angestrebten Talspiegel von ca. 1 % nicht geeignet sind das Blutungsrisiko ausreichend zu senken [6, 9, 10].</p> <p>Mit dem halbwertszeitverlängerten Faktor VIII-Präparat Esperoct® können bei zulassungskonformer Anwendung im Vergleich zu Standardfaktor VIII-Präparaten dauerhaft höhere Faktor VIII-Aktivitätslevel erreicht werden. Dies ist aufgrund der verlängerten Halbwertszeit ohne zusätzliche Injektionen und oft sogar mit weniger Injektionen möglich. Die Studienergebnisse zu Esperoct® mit der Dosierung von 50 I.E./kg Körpergewicht alle 4 Tage zeigen, dass der Talspiegel der Faktor VIII-Aktivität der behandelten Patienten im Mittel bei 3 % [11] und für 90 % der Zeit sogar über 5 % liegt [12]. Dies liegt in dem Bereich der aktuell diskutierten beziehungsweise empfohlenen Zielspiegel der Prophylaxetherapie für Hämophilie A-Patienten [10, 13, 14]. Da das Blutungsrisiko mit der Faktor VIII-Aktivität assoziiert ist, kann angenommen werden, dass die beobachtete Erhöhung der Talspiegel auf 3 % das Blutungsrisiko reduzieren kann. In der Studie Pathfinder™2 war im Behandlungsarm mit dem Prophylaxeregime von 50 I.E./kg Körpergewicht alle 4 Tage die beobachtete annualisierte mediane Blutungsrate 1,18 Blutungen. Diese Blutungsrate war im Vergleich zur vorherigen Prophylaxetherapie mit Standardfaktor VIII (Median der annualisierten Blutungsrate: 2,0 Blutungen) um etwa die Hälfte reduziert.</p> <p>Neben den erhöhten Faktor VIII-Talspiegeln und der erniedrigten Blutungsrate konnte in der Studie eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beobachtet werden. Die mit dem</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„Haem-A-QoL“-Fragebogen erfasste gesundheitsbezogene Lebensqualität verbesserte sich im Studienverlauf signifikant [15]. Diese Verbesserungen zeigten sich im Gesamtscore und am deutlichsten in der Domäne „körperliche Gesundheit“. Die Domäne „körperliche Gesundheit“ ist besonders wichtig, da eine schlechte körperliche Gesundheit eine erhebliche Einschränkung für Patienten mit Hämophilie A bedeutet [16]. Zusätzlich kann durch den Einsatz des halbwertszeitverlängerten Faktor VIII-Präparats Esperoct® mit einer Gabe alle 4 Tage im Vergleich zu der Therapie mit Standardpräparaten (3-mal wöchentlich oder jeden 2. Tag) durch eine geringere Anzahl von Injektionen die subjektive Behandlungsbelastung reduziert werden.</p> <p>Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen durch die Therapie mit Esperoct® basiert somit auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften, die eine dauerhafte Erhöhung des Faktor VIII-Spiegels im Bereich der derzeit diskutierten und empfohlenen Therapieziele ermöglicht • Einem zu erwartenden reduzierten Blutungsrisiko während der Prophylaxe • Einer statistisch signifikant gesteigerten Lebensqualität, insbesondere in Bezug auf die körperliche Gesundheit <p><u>Dossierbewertung des IQWiG</u></p> <p>Novo Nordisk Pharma GmbH (im Folgenden Novo Nordisk) möchte im Folgenden insbesondere zu drei Aspekten der Dossierbewertung des IQWiG Stellung nehmen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. In der Dossierbewertung A19-58 kommt das IQWiG abweichend zu Novo Nordisk zu dem Schluss, dass sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Esperoct® ergäbe, da keine geeigneten 	<p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Daten vorgelegt wurden. Ein Zusatznutzen ist damit, laut IQWiG, nicht belegt.</p> <p>2. Außerdem kommentiert das IQWiG in seiner Dossierbewertung, dass die von Novo Nordisk durchgeführte Recherche zu einem inhaltlich unvollständigen Studienpool führe. Demnach sei die Informationsbeschaffung zu den weiteren Untersuchungen nicht geeignet, einen Vergleich zwischen Esperoct® und der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermöglichen. Das IQWiG schlägt stattdessen vor, zu prüfen, ob sich aus dem Vergleich einzelner Studienarme verschiedener Studien, das heißt also bei der Durchführung eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs mit der zVT, ein dramatischer Effekt zugunsten oder zuungunsten von Esperoct® gegenüber der zVT ergäbe. Da dies im Dossier nicht durchgeführt wurde, sei die getroffene Festlegung der Fragestellung, den Zusatznutzen von Esperoct® gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, unvollständig umgesetzt.</p> <p>3. Des Weiteren kommentiert das IQWiG, dass im Dossier für den Verbrauch und die Jahrestherapiekosten für Esperoct® ausschließlich eine Dosierung von 50 I.E./kg Körpergewicht herangezogen wird, obwohl laut Fachinformation die maximale Einzeldosis 75 I.E./kg Körpergewicht beträgt [17]. Berücksichtigt man die Maximaldosis, würden der Verbrauch und entsprechend die Jahrestherapiekosten für Esperoct® höher liegen als im Dossier dargestellt.</p> <p><u>Stellungnahme von Novo Nordisk zur Kritik des IQWiG</u></p> <p>Novo Nordisk nimmt dazu folgendermaßen Stellung:</p> <p>zu 1. Der für die Nutzenbewertung <i>post hoc</i> durchgeführte Vorher-</p>	<p>Für die Kommentierung der spezifischen Ausführungen des Stellungnehmers wird auf die nachfolgenden Seiten verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nachher-Vergleich der Studie Pathfinder™2 stellt die „bestverfügbaren Evidenzstufe“ nach § 5 Abs. 3 AM-NutzenV in der Indikation Hämophilie A dar, anhand derer ein Zusatznutzen von Esperoct® abzuleiten ist.</p> <p>zu 2. Die Einschätzung des IQWiG, dass eine inhaltliche Unvollständigkeit vorläge, ist unzutreffend, da die von Novo Nordisk vorgelegten Daten formal und inhaltlich vollständig sind, um den Anforderungen der Dossiervorlage und der AM-NutzenV zu entsprechen.</p> <p>zu 3. Die Prophylaxe mit Esperoct® wird regelhaft mit einer Dosierung von 50 I.E./kg alle 4 Tage durchgeführt. Eine Änderung dieser Dosierung ist aufgrund der guten Wirksamkeit in der Regel nicht erforderlich. Durch die Möglichkeit einer patientenindividuellen Verlängerung des Verabreichungsintervalls und Veränderung der Dosis, z. B. auf 75 I.E./kg alle 7 Tage, kann der Durchschnittsverbrauch in der Realität auch geringer ausfallen. Da der tatsächliche Verbrauch somit nicht quantifizierbar ist, wird bei der Kostenberechnung die Anfangsdosis als regelhafte Dosisempfehlung angesehen.</p> <p>Im folgenden Abschnitt wird im Rahmen der spezifischen Aspekte der IQWiG-Dossierbewertung detailliert zu den oben genannten Punkten Stellung genommen.</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)
Seite 14	<p>Zu 1.) Kein Zusatznutzen für Esperoct®, da die vorgelegten Daten nicht geeignet sind</p> <p><u>Zitate des IQWiG</u></p> <p>Das IQWiG schreibt zu den für die Nutzenbewertung vorgelegten Studien (u. a.) auf Seite 14:</p> <p><i>„Der pU leitet insgesamt einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Turoctocog alfa pegol ab. Diese Einschätzung ist jedoch nicht sachgerecht, da sie auf 2 nicht vergleichenden Studien beruht, die keinen Vergleich zwischen Turoctocog alfa pegol und der zweckmäßigen Vergleichstherapie zulassen. Sie sind daher nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet (siehe Abschnitt 2.3). Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.“</i></p> <p><u>Stellungnahme von Novo Nordisk</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung sollen nach dem 5. Kapitel § 5 der Verfahrensordnung des G-BA soweit möglich Studien mit der Evidenzstufe I, d. h. randomisierte kontrollierte Studien oder systematische Übersichtsarbeiten zu diesen Studien herangezogen werden. Ist dies nicht möglich, soll Evidenz der „bestverfügbaren Evidenzstufe“ nach § 5 Abs. 3 AM-NutzenV verwendet werden. Die</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt keine direkt vergleichende Studie für Turoctocog alfa pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die vorgelegten Vorher-Nachher-Vergleiche sind aufgrund methodischer Limitationen ebenfalls nicht geeignet die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen. Somit liegen</p>

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)
	<p>von Novo Nordisk im Nutzendossier dargestellten Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit für Esperoct® stellen die bestverfügbare Evidenz dar.</p> <p>Die Anforderungen an Zulassungsstudien von Faktor VIII-Produkten sind in der EMA-Leitlinie, die „Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products“, zusammengefasst [18]. Diese berücksichtigt die bekannte Wirkweise von Faktor VIII-Präparaten und die Seltenheit der Erkrankung und somit die besonderen Umstände des Indikationsgebiets. Die Zulassungsstudien für Esperoct® wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen der EMA-Leitlinie durchgeführt und haben dementsprechend keinen aktiven Komparator. Mit der Zulassung durch die EMA ist außerdem belegt, dass Esperoct® in Bezug auf den medizinischen Nutzen und Sicherheit ausreichend untersucht worden ist [19]. Novo Nordisk ist sich dabei im Klaren, dass die Zulassung und die Nutzenbewertung unterschiedliche Zielsetzungen haben. Da aber keine randomisierten vergleichenden Studien mit aktivem Komparator für Esperoct® vorliegen, wurde für die Begründung des Zusatznutzens auf die vorhandenen Zulassungsstudien zurückgegriffen.</p> <p>Daher wurde für die Nutzenbewertung zur Herleitung des medizinischen Zusatznutzens <i>post hoc</i> ein Vorher-Nachher-Vergleich berechnet. Dieser vergleicht die Wirksamkeit der Prophylaxe mit Esperoct® mit der Wirksamkeit der Prophylaxe vor</p>	<p>für die Bewertung des Zusatznutzens für Turoctocog alfa pegol zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen für vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII Mangel) keine geeigneten Daten vor. In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt.</p> <p><i>Vorher-Nachher-Vergleich</i></p> <p>Bei den zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung auf Basis der PATHFINDER2-Studie vorgelegten Vorher-Nachher-Vergleichen handelt es sich um Gegenüberstellungen der prophylaktischen Studienbehandlung mit Turoctocog alfa pegol gegenüber einer vor Studienbeginn erhaltenen individuellen prophylaktischen Behandlung mit anderen rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-VIII-Präparaten durch. Zusätzlich stellt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse für eine post hoc gebildete Teilpopulation von Patienten dar, die aus OECD-Ländern stammen, um die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zu adressieren. Der pharmazeutische Unternehmer gibt zudem an, dass die Patienten dieser Teilpopulation sowohl während der Studie, als auch in der Vortherapie eine zulassungskonforme Langzeitprophylaxe nach</p>

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)
	<p>Studienbeginn. Obwohl nicht völlig ausgeschlossen werden kann, dass die Vergleichsdaten dahingehend verzerrt sind, dass die Prophylaxe vor Studienbeginn nicht unter Studienbedingungen durchgeführt worden ist, ist Novo Nordisk der Ansicht, dass durch dieses Vorgehen Daten vorliegen, die eine Aussage zum Zusatznutzen von Esperoct® erlauben.</p> <p>Insgesamt stellt der für die Nutzenbewertung <i>post hoc</i> durchgeführte Vorher-Nachher-Vergleich der Studie Pathfinder™2 die Evidenz der „bestverfügbaren Evidenzstufe“ nach § 5 Abs. 3 AM-NutzenV in der Indikation Hämophilie A dar.</p>	<p>den Vorgaben der Fachinformation erhalten haben. Es werden mehrere Vorher-Nachher-Vergleiche – für die gesamte Teilpopulation, wie auch getrennt für Jugendliche und Erwachsene – vorgelegt.</p> <p>Die Vergleiche basieren auf Daten von Patienten, die vor Studienbeginn („Vorher“) eine individuelle prophylaktische Behandlung mit anderen rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-VIII-Präparaten erhielten und im Anschluss an der Studie PATHFINDER2 („Nachher“) teilgenommen hatten. Aufgrund starker methodischer Limitationen können diese Vergleiche für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Die Vergleichbarkeit der Rahmenbedingungen/ des Settings (unkontrollierte Behandlung vor Studie vs. kontrollierte Studienbedingungen in PATHFINDER2) kann insgesamt nicht mit hinreichender Sicherheit als gegeben eingeschätzt werden. Die ergänzend vorgelegten Auswertungen zu einer zulassungs- bzw. Fachinformationskonform behandelten Teilpopulation erhöhen nicht die Interpretierbarkeit der vorgelegten Vergleiche, da eine adäquate Therapie der Patienten mit Hämophilie A im Vorfeld der Studie fraglich war. Eine Interpretation der vor Beginn der Studie PATHFINDER2 beobachteten Blutungsraten ist in der Gesamtschau nicht möglich. Auch führte</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
		<p>der pharmazeutische Unternehmer seine Vorher-nachher-Vergleiche nur selektiv für Endpunkte der Morbidität (annualisierte Blutungsrate, Gesundheitszustand) und Lebensqualität, nicht jedoch für Endpunkte zu Nebenwirkungen durch.</p> <p>Demnach kann der Vorher-Nachher-Vergleich für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.</p>
<p>Seite 4, Seite 8, Seite 10, Seite 11, Seite 12, Seite 13</p>	<p>Zu 2.) Unvollständigkeit der Informationsbeschaffung des pU</p> <p><u>Zitate des IQWiG</u></p> <p>das IQWiG beurteilt die Informationsbeschaffung und den Studienpool folgendermaßen auf Seite 4 und Seite 8:</p> <p><i>„Der Umstand, dass der pU nicht nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesucht hat, kann nicht durch einen Vorher-nachher-Vergleich, wie mit der Studie Pathfinder 2 durchgeführt, behoben werden.“,</i></p> <p>auf Seite 10:</p> <p><i>„Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Auch wenn er beabsichtigt, nicht vergleichende Studien einzuschließen, muss der pU dennoch Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifizieren, um einen Zusatznutzen ableiten zu können. Es wäre</i></p>	

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)
	<p><i>dem pU möglich gewesen, eine Informationsbeschaffung nach entsprechenden Studien zur Vergleichstherapie durchzuführen und diese dann auszuwerten. Eine solche Suche führt der pU nicht durch (siehe Abschnitt 2.6.3.1) Auf dieser Basis hätte dann geprüft werden können, ob sich aus dem Vergleich einzelner Studienarme ein dramatischer Effekt zugunsten oder zuungunsten von Turoctocog alfa pegol gegenüber der Vergleichstherapie ergäbe.</i></p> <p><i>Mit seinem Vorgehen setzt der pU die in seiner Fragestellung getroffene Festlegung, den Zusatznutzen von Turoctocog alfa pegol gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, unvollständig um.“,</i></p> <p>auf Seite 11:</p> <p><i>„Aber selbst wenn keine RCT zum direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorläge, ist es doch mindestens erforderlich, Studien mit Vergleichsdaten zu identifizieren.“,</i></p> <p>auf Seite 12:</p> <p><i>„Die Informationsbeschaffung des pU zu den weiteren Untersuchungen ist daher inhaltlich unvollständig und nicht geeignet, einen Vergleich zwischen Turoctocog alfa pegol und der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermöglichen.“</i></p> <p>und auf Seite 13:</p> <p><i>„Da der pU keine Informationsbeschaffung für die zweckmäßige</i></p>	

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)
	<p><i>Vergleichstherapie durchgeführt hat, ist die Informationsbeschaffung des pU zu den weiteren Untersuchungen inhaltlich unvollständig und nicht geeignet, einen Vergleich zwischen Turoctocog alfa pegol und der Vergleichstherapie zu ermöglichen.“</i></p> <p><u>Stellungnahme von Novo Nordisk</u></p> <p>Für die Informationsbeschaffung zu Esperoct® wurde eine systematische Suche sowohl nach RCT als auch nach weiteren Untersuchungen durchgeführt; diese Recherche ist laut IQWiG-Bewertung geeignet, um alle Studien mit Esperoct® zu identifizieren. Die Suche wurde dabei ohne Einschränkung auf den Studientyp durchgeführt, sodass die Suchstrategie für die Identifikation aller Studientypen gleichermaßen geeignet ist.</p> <p>Mit der Recherche wurden keine direktvergleichenden Studien für Esperoct® identifiziert. Unter dem Abschnitt „weitere Untersuchungen“ im Nutzendossier wurden die Studien Pathfinder™2 und Pathfinder™3 dargestellt. Das IQWiG kommt zu dem Schluss, dass die Suchstrategie geeignet ist, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sowohl für RCT als auch für weitere Untersuchungen sicherzustellen.</p> <p>Ungeachtet dessen kommentiert das IQWiG, dass Novo Nordisk keine Suche nach Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt habe. Dies sei nicht sachgerecht und es würde zu</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

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)
	<p>einem unvollständigen Studienpool führen und letztlich dazu, dass sich die Fragestellung zum Zusatznutzen von Esperoct® nicht beantworten ließe. Durch die inhaltliche Unvollständigkeit sei die durchgeführte Informationsbeschaffung nicht geeignet einen Vergleich zwischen Esperoct® und der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermöglichen.</p> <p>Das IQWiG argumentiert, dass Novo Nordisk Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifizieren müsse, um nicht-vergleichende Studien in die Nutzenbewertung miteinzuschließen, um daraus einen Zusatznutzen abzuleiten.</p> <p>Novo Nordisk ist anderer Ansicht. Das IQWiG beschreibt, dass eine Suche nach Studien der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt werden müsse, um einen Vergleich einzelner Studienarme aus verschiedenen Studien zu ermöglichen. Dieser Vergleich stellt einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich dar. Das IQWiG fordert mit diesem Kommentar somit die Vorlage eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs, ohne den die Studienlage inhaltlich unvollständig sei. Demnach sei nur auf diese Weise die Ableitung eines Zusatznutzens von Esperoct® gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich.</p> <p>Abweichend von der Argumentation des IQWiG ist die Durchführung eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs allerdings nicht obligat, um eine inhaltliche Vollständigkeit des Nutzendossiers zu erreichen und einen Zusatznutzen herzuleiten.</p>	

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)
	<p>Diese Anforderung ist nicht Teil der Nutzenbewertung, da die Nutzenbewertung auf Basis der „bestverfügbaren Evidenz“ durchgeführt werden soll, sofern keine RCT vorliegen.</p> <p>Novo Nordisk hat zur Herleitung des Zusatznutzens von Esperoct® die Daten der Zulassungsstudie <i>post hoc</i> im Rahmen eines Vorher-Nachher-Vergleiches ausgewertet, um einen Vergleich der Daten aus der einarmigen Studie Pathfinder™2 mit der zVT zu ermöglichen. Die Daten aus diesem Vergleich können genutzt werden, um einen Zusatznutzen von Esperoct® abzuleiten. Damit hat Novo Nordisk die in ihrer Fragestellung getroffene Festlegung, den Zusatznutzen von Esperoct® gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, gemäß den Vorgaben der Dossievorlage vollständig umgesetzt.</p> <p>Es findet sich weder in der Dossievorlage noch in der AM-NutzenV eine Vorgabe, welche Art der Vergleichsdaten bzw. Unterlagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden müssen, um einen Zusatznutzen abzuleiten. Vielmehr „können“ weitere Untersuchungen angeführt werden, sollten keine direkt vergleichenden Studien vorliegen. Die Einschätzung des IQWiG zur inhaltlichen Vollständigkeit ist somit nicht zutreffend, da die von Novo Nordisk vorgelegten Daten formal und inhaltlich vollständig sind und den vorzulegenden Daten nach der Dossievorlage und der AM-NutzenV entsprechen.</p>	

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)
Seite 19, Seite 24	<p>Zu 3.) Fehlende Berücksichtigung der 75 I.E./kg Maximaldosis bei der Kostendarstellung von Esperoct®</p> <p><u>Zitate des IQWiG</u></p> <p>Das IQWiG schreibt zu der Darstellung der Jahrestherapiekosten von Esperoct® auf Seite 19:</p> <p><i>„Für Turoctocog alfa pegol veranschlagt der pU für beide Altersgruppen ausschließlich die Anfangsdosis von 50 IE pro kg Körpergewicht, obwohl laut Fachinformation die maximale Einzeldosis 75 IE pro kg Körpergewicht beträgt [10] und der entsprechende Verbrauch höher liegt.“</i></p> <p>und auf Seite 24:</p> <p><i>„Die Angaben sind für die Arzneimittelkosten bei einer Anfangsdosis von 50 IE pro kg Körpergewicht plausibel. Bei Veranschlagung von höheren Dosen (maximale Einzeldosis 75 IE pro kg Körpergewicht [10]) entstehen entsprechend höhere Arzneimittelkosten für beide Altersgruppen.“</i></p> <p><u>Stellungnahme von Novo Nordisk</u></p> <p>Esperoct® ist zugelassen zur Behandlung und für die Prophylaxe von Blutungen [17]. Im Unterschied zu den anderen in Deutschland verfügbaren Faktorpräparaten wird Esperoct® mit einem Dosierungsregime von 50 I.E./kg alle 4 Tage (Q4D) verabreicht. Nach der Fachinformation ist dies die empfohlene</p>	<p>Der G-BA orientiert sich regelhaft an den Dosisangaben der Fachinformation unter Abschnitt 4.2; aus der Fachinformation Abschnitt 4.2 geht nicht hervor, dass eine Erhöhung der Dosis auf 75 I.E. pro kg Körpergewicht mit einer Veränderung der genannten Dosisintervalle von 4 auf 7 Tage einhergeht. Auch wird in den Tragenden Gründen auf das regelhafte Vorgehen in der Indikation Hämophilie verwiesen. Auch wird in den Tragenden Gründen darauf hingewiesen, dass grundsätzlich in einigen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein können.</p>

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)
	<p>Anfangsdosierung, auf die der Patient bei gutem Ansprechen regelhaft eingestellt bleibt. Eine Änderung/Erhöhung der Dosierung ist in der Regel nicht erforderlich, da bei einer regelhaften Dosierung von 50 I.E./kg, wie im Dossier dargestellt, ausreichend hohe Faktor VIII-Talspiegel erreicht werden und eine wirksame Blutungsprophylaxe gewährleistet werden kann [11]. In der Studie Pathfinder™2 war ein wesentlicher Anteil der Patienten über mehr als 5 Jahre auf diese Dosierung eingestellt. Die Maximaldosis ist somit nicht als erforderliche Dosissteigerung nach der Dosierung von 50 I.E./kg Q4D zu verstehen.</p> <p>Die Angabe einer Maximaldosis von 75 I.E./kg in der Fachinformation ergibt sich daraus, dass diese Dosis als einzige weitere Dosierung klinisch untersucht wurde. Im Pathfinder™-Studienprogramm zeigte die Dosis von 75 I.E./kg ein gutes Sicherheitsprofil [1, 20]. Sie stellt auch die maximale Einzeldosis im Rahmen der Bedarfsbehandlung und im perioperativen Management dar [17, 21]. Während der Prophylaxe spielt die Maximaldosis eine Rolle, wenn Verlängerungen des Verabreichungsintervalls vorgenommen werden. Dies geschieht patientenindividuell und orientiert sich am Ansprechen des Patienten, an den erzielten Faktor VIII-Spiegeln und an der individuellen Blutungsneigung. In der Pathfinder™2-Studie wurden beispielsweise 61 Patienten der 186 Patienten mit einem Dosierungsschema von 75 I.E./kg alle 7 Tage (Q7D) behandelt (vgl. Fachinformation 5.1) [17].</p>	

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)
	<p>Die Maximaldosis ist nicht für die regelhafte Gabe der Prophylaxe im Q4D-Regime bestimmt und wurde hierfür auch nicht untersucht. Eine Erhöhung auf eine Einzeldosis höher als 50 I.E./kg geht in der Regel mit einer Verlängerung des Injektionsintervalls und einer Reduktion der Behandlungstage einher. Dass die Umstellung der Patienten auf die 75 I.E./kg-Dosierung nicht zu einer Verbrauchs- und Kostensteigerung führt, kann der beispielhaften Darstellung des Therapieregimes mit 75 I.E./kg Q7D in Modul 3.3 entnommen werden. Im Gegenteil: diese Umstellung der Patienten kann sogar zu einem geringeren jährlichen Faktorverbrauch und damit zu einer Kostensenkung führen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für einen erwachsenen Patienten liegt im 50 I.E./kg Q4D-Regime bei 386.750 I.E. pro Jahr und im 75 I.E./kg Q7D-Regime bei 331.500 I.E. pro Jahr.</p> <p>Da Anpassungen des Verabreichungsintervalls und der Dosis in Betracht gezogen werden können, ist der tatsächliche Verbrauch von Esperoct® bei der prophylaktischen Behandlung von Hämophilie A-Patienten in der Versorgungsrealität nicht quantifizierbar. Vor diesem Hintergrund können nur die Angaben zur Anfangsdosis als regelhafte Dosisempfehlung gemäß Fachinformation angesehen werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Seite 19:</p>	

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)
	<p><i>„Für Turoctocog alfa pegol veranschlagt der pU für beide Altersgruppen die regelhafte Dosisempfehlung von 50 IE pro kg Körpergewicht. Laut Fachinformation können Anpassungen der Dosis und des Verabreichungsintervall in Betracht gezogen werden und daher kann der tatsächliche Verbrauch von diesen Angaben abweichen.“</i></p> <p>und Seite 24:</p> <p><i>„Die Angaben sind für die Arzneimittelkosten bei einer regelhaften Dosisempfehlung von 50 IE pro kg Körpergewicht plausibel. Bei Anpassungen der Dosis und des Verabreichungsintervalls können die tatsächlichen Arzneimittelkosten von diesen Angaben abweichen.“</i></p>	

Literaturverzeichnis

1. Tiede A, Brand B, Fischer R, Kavakli K, Lentz S, Matsushita T, et al. (2013): Enhancing the pharmacokinetic properties of recombinant factor VIII: first-in-human trial of glycoPEGylated recombinant factor VIII in patients with hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 11(4):670-8.
2. Vorstand der Bundesärztekammer (2014): Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (4. überarbeitete und aktualisierte Auflage). [Zugriff: 06.06.2018]. URL: http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf.
3. Oldenburg J, Barthels M (2008): Angeborene Koagulopathien am Beispiel der Hämophilie A und B, Hemmkörperhämophilie. *Hämostaseologie*; 28(05):335-47.
4. Srivastava A, Brewer A, Mauser-Bunschoten E, Key N, Kitchen S, Llinas A, et al. (2013): Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*; 19(1):e1-e47.
5. IQWiG (2015): Therapie von Hämophilie-Patienten: Rapid Report; Auftrag A13-07. [Zugriff: 06.06.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/A13-07_Rapid-Report_Therapie-von-Haemophilie-Patienten.pdf.
6. Oldenburg J (2015): Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood*; 125(13):2038-44.
7. Iorio A, Iserman E, Blanchette V, Dolan G, Escuriola Ettingshausen C, Hermans C, et al. (2017): Target plasma factor levels for personalized treatment in haemophilia: a Delphi consensus statement. *Haemophilia*; 23(3):e170-e9.
8. Fischer K, Collins P, Björkman S, Blanchette V, Oh M, Fritsch S, et al. (2011): Trends in bleeding patterns during prophylaxis for severe haemophilia: observations from a series of prospective clinical trials. *Haemophilia*; 17(3):433-8.
9. Collins PW, Blanchette V, Fischer K, Björkman S, Oh M, Fritsch S, et al. (2009): Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 7(3):413-20.
10. Den Uijl I, Fischer K, Van Der Bom J, Grobbee D, Rosendaal F, Plug I (2011): Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels. *Haemophilia*; 17(1):41-4.
11. Giangrande P, Andreeva T, Chowdary P, Ehrenforth S, Hanabusa H, Leebeek FW, et al. (2017): Clinical evaluation of glycoPEGylated recombinant FVIII: Efficacy and safety in severe haemophilia A. *Thrombosis and haemostasis*; 117(02):252-61.
12. Chowdary P, Carcao M, Holme PA, Jiménez-Yuste V, Lentz SR, Møss J, et al. (2019): Fixed doses of N8-GP prophylaxis maintain moderate-to-mild factor VIII levels in the majority of patients with severe hemophilia A. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*; 3(3):542-54.
13. Skinner MW (2012): WFH: closing the global gap—achieving optimal care. *Haemophilia*; 18:1-12.
14. Gesellschaft für Thrombose-und Hämostaseforschung e.V. (GTH) (2018): S2k - Leitlinie Synovitis bei Hämophilie. [Zugriff: 13.11.2019]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/086-005l_S2k_Synovitis-bei-Haemophilie_2019-07.pdf.
15. Kearney S, Raffini LJ, Pham TP, Lee XY, von Mackensen S, Landorph A, et al. (2019): Health-related quality-of-life and treatment satisfaction of individuals with

- hemophilia A treated with turoctocog alfa pegol (N8-GP): a new recombinant extended half-life FVIII. Patient preference and adherence; 13:497-513.
16. Wyrwich K, Krishnan S, Poon J, Auguste P, von Maltzahn R, Yu R, et al. (2015): Interpreting important health-related quality of life change using the Haem-A-QoL. Haemophilia; 21(5):578-84.
 17. Novo Nordisk (2019): Esperoct; Fachinformation. Stand: Juni 2019 [Zugriff: 04.11.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 18. EMA (2018): Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. [Zugriff: 04.11.2018]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-viii-products-revision-2_en.pdf.
 19. EMA (2019): European public assessment report (EPAR) - Esperoct. [Zugriff: 19.07.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/esperoct-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 20. Curry N, Albayrak C, Escobar M, Andre Holme P, Kearney S, Klamroth R, et al. (2019): Once-weekly prophylaxis with glycoPEGylated recombinant factor VIII (N8-GP) in severe haemophilia A: Safety and efficacy results from pathfinder 2 (randomized phase III trial). Haemophilia; 25(3):373-81.
 21. Hampton K, Chowdary P, Dunkley S, Ehrenforth S, Jacobsen L, Neff A, et al. (2017): First report on the safety and efficacy of an extended half-life glycoPEGylated recombinant FVIII for major surgery in severe haemophilia A. Haemophilia; 23(5):689-96.

5.2 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	20. November 2019
Stellungnahme zu	Turoctocog alfa pegol / Esperoct®
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01. November 2019 veröffentlichte das Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) die Nutzenbewertung zu Turoctocog alfa pegol (Esperoct®) der Novo Nordisk Pharma GmbH.</p> <p>Folgenden Aspekt möchte die Roche Pharma AG in der vorliegenden Indikation „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten von 12 Jahren und älter mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel)“ in einer allgemeinen Anmerkung aufgreifen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung von Vorher-Nachher-Vergleichen zur Ableitung des Zusatznutzens 	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Der Hersteller zieht zur Ableitung eines Zusatznutzens u.a. einen Vorher-Nachher-Vergleich heran. Verglichen werden die prophylaktische Behandlung mit Turoctocog alfa pegol im Rahmen der Studie Pathfinder™ 2 gegenüber einer vor Studienbeginn erhaltenen individuellen prophylaktischen Behandlung mit anderen rekombinanten oder plasmatischen Faktor VIII (FVIII)-Präparaten.</p> <p>Die Validität der Verwendung von Vorher-Nachher- bzw. intraindividuellen Vergleichen zur Ableitung eines Zusatznutzens von Hämophilie A-Produkten wurde ausführlich im Rahmen der Nutzenbewertungsprozesse zu Emicizumab (Hemlibra®) diskutiert.</p> <p>Randomisiert kontrollierte Studien (RCT) werden in der klinischen</p>	<p><i>Vorher-Nachher-Vergleich</i></p> <p>Bei den zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung auf Basis der PATHFINDER2-Studie vorgelegten Vorher-Nachher-Vergleichen handelt es sich um Gegenüberstellungen der prophylaktischen Studienbehandlung mit Turoctocog alfa pegol gegenüber einer vor Studienbeginn erhaltenen individuellen prophylaktischen Behandlung mit anderen rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-VIII-Präparaten durch. Zusätzlich stellt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse für eine post hoc gebildete Teilpopulation von Patienten dar, die aus OECD-Ländern stammen, um die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zu adressieren. Der pharmazeutische Unternehmer gibt zudem an, dass die Patienten dieser Teilpopulation</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Forschung als Goldstandard angesehen, da die Randomisierung darauf abzielt, eine potentielle Verzerrung durch den Einfluss des Ungleichgewichts zwischen bekannten und unbekanntem Charakteristika zwischen den Studienarmen zu minimieren. Eine Randomisierung hat aber auch seine Grenzen, insbesondere bei seltenen Erkrankungen mit kleinen Fallzahlen in Studien, bei denen Ungleichgewichte bei Baseline zufällig auftreten können. Dies ist insbesondere in der Hämophilie A aufgrund der bekannten Heterogenität in Bezug auf den Blutungsphänotyp der Fall. Dieser kann bei Patienten mit identischer FVIII-Restaktivität enorm unterschiedlich sein, und wird höchstwahrscheinlich durch interindividuelle Unterschiede in Bezug auf Patientencharakteristika wie Alter, Körpergewicht, modifizierende Faktoren im hämostatischen System, Verhaltensfaktoren und täglicher Aktivität beeinflusst. Hinzu kommt, dass Blutungsereignisse vom Patienten selbst berichtet werden, und daher patientenspezifischer Variabilität in Bezug auf die Erkennung und Berichterstattung von Blutungen unterliegen. Bei einem Vorher-Nachher-Vergleich werden alle diese Faktoren automatisch ausgeglichen, da der Patient als seine eigene Kontrolle dient. Vorher-Nachher-Vergleiche sind jedoch nur bei chronischen, nicht-progredienten Erkrankungen wie der Hämophilie A anwendbar und kommen daher nur selten zur Durchführung.</p>	<p>sowohl während der Studie, als auch in der Vortherapie eine zulassungskonforme Langzeitprophylaxe nach den Vorgaben der Fachinformation erhalten haben. Es werden mehrere Vorher-Nachher-Vergleiche – für die gesamte Teilpopulation, wie auch getrennt für Jugendliche und Erwachsene – vorgelegt.</p> <p>Die Vergleiche basieren auf Daten von Patienten, die vor Studienbeginn („Vorher“) eine individuelle prophylaktische Behandlung mit anderen rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-VIII-Präparaten erhielten und im Anschluss an der Studie PATHFINDER2 („Nachher“) teilgenommen hatten. Aufgrund starker methodischer Limitationen können diese Vergleiche für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Die Vergleichbarkeit der Rahmenbedingungen/ des Settings (unkontrollierte Behandlung vor Studie vs. kontrollierte Studienbedingungen in PATHFINDER2) kann insgesamt nicht mit hinreichender Sicherheit als gegeben eingeschätzt werden. Die ergänzend vorgelegten Auswertungen zu einer zulassungs- bzw. Fachinformationskonform behandelten Teilpopulation erhöhen nicht die Interpretierbarkeit der vorgelegten Vergleiche, da eine adäquate Therapie der Patienten mit Hämophilie A im Vorfeld der Studie fraglich war. Eine Interpretation der vor Beginn der Studie PATHFINDER2 beobachteten Blutungsraten ist in der Gesamtschau nicht möglich. Auch führte der pharmazeutische Unternehmer seine Vorher-nachher-Vergleiche nur selektiv für Endpunkte der Morbidität (annualisierte Blutungsrate, Gesundheitszustand) und Lebensqualität, nicht jedoch für Endpunkte zu Nebenwirkungen durch.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorher-Nachher-Vergleiche stellen für diese Ausnahmen eine qualitativ hochwertige und adäquate Evidenz dar, sofern sichergestellt werden kann, dass der Vergleich prospektiv geplant und alle patientenrelevanten Endpunkte in beiden Beobachtungsphasen gleichermaßen operationalisiert wurden.</p>	<p>Demnach kann der Vorher-Nachher-Vergleich für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.</p> <p>Fazit:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa pegol vor. Der G-BA betrachtet die dargelegten Ergebnisse insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Zusatznutzen von Turoctocog alfa pegol ableiten zu können. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

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

Datum	21. November 2019
Stellungnahme zu	Turoctocog alfa pegol
Stellungnahme von	<i>DGHO, GTH</i>

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 Turoctocog alfa pegol (Esperoct®) ist bereits das neunte Verfahren zur frühen Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels oder einer neuen Indikation in der Therapie und Prophylaxe von Patienten mit Hämophilie A. Turoctocog alfa pegol ist zugelassen für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit angeborener Hämophilie A ab einem Alter von 12 Jahren. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie entweder rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor-VIII-Präparate festgelegt und 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 Turoctocog alfa pegol</p> <table border="1"> <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>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p>		Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	keine	FVIII-Präparate rekombinant oder aus humanem Plasma gewonnen	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Turoctocog 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 (angeborener Faktor-VIII-Mangel) ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>			
Subgruppen	ZVT			pU		IQWiG															
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																
keine	FVIII-Präparate rekombinant oder aus humanem Plasma gewonnen	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	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)
<ul style="list-style-type: none"> • Turoctocog alfa pegol ist ein weiteres, rekombinantes, halbwertszeitverlängertes Faktor-VIII(FVIII)-Präparat für Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A. Besonderheit ist seine Pegylierung, wodurch die Prophylaxe-Intervalle verlängert werden können. • Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gehören inzwischen andere, halbwertszeitverlängerte Faktor-VIII(FVIII)-Präparate. • Bei Applikationsintervallen von 4 Tagen ist die prophylaktische Wirksamkeit von Turoctocog alfa hoch. Die mediane annualisierte Blutungsrate liegt bei 1,18, entsprechend dem unteren Bereich anderer FVIII-Präparate. In einer randomisierten Extensionsstudie bei Patienten mit niedriger Blutungsneigung konnte das Applikationsintervall auf 7 Tage verlängert. • Bei einem Patienten wurde die Bildung von inhibitorischen Anti-FVIII-Antikörpern beobachtet. • Daten direkt vergleichender Studien zu anderen FVIII-Präparaten liegen nicht vor. • Der IQWiG Bericht ist sehr knapp. Daten zu patientenrelevanten Parametern wie die annualisierte Blutungsrate, die Bildung von inhibitorischen Antikörpern oder das Applikationsintervall werden nicht ausgewertet. Aus dem Bericht ist nicht erkennbar, ob die wissenschaftlichen Daten zu diesem Arzneimittel und zu dieser Indikation ausreichend erfasst und bewertet wurden. <p>Turoctocog alfa pegol ist ein weiteres, hochwirksames Arzneimittel zur Behandlung und Prophylaxe von Patienten mit Hämophilie A. Aufgrund des Fehlens direkt vergleichender Daten mit anderen FVIII-Präparaten sind Bewertung und Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Hämophilie A ist eine seltene, X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung des Gerinnungssystems mit verminderter oder fehlender Synthese von Faktor VIII. Klinisch werden die Schweregrade leicht, mittelschwer und schwer unterschieden. Sie korrelieren mit dem Ausmaß des Faktor-VIII-Mangels</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</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>[1].</p> <p>Mit Stand vom 21. August 2019 waren für das Jahr 2018 2.616 Patienten mit Hämophilie A an das Deutsche Hämophilie-Register gemeldet worden [2], die Meldungen sind nicht vollständig. Der relative Anteil von Patienten mit schwerem Verlauf liegt konstant bei 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>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 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</p>	<p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</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>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 2: Rekombinante FVIII-Präparate mit chemischer Modifikation</p> <table border="1" data-bbox="147 754 1341 1107"> <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> <tr> <td>Lonoctocog alfa</td> <td>Afstyla®</td> <td>einkettiges Polypeptid</td> </tr> <tr> <td>Rurioctocog alfa pegol</td> <td>Adynovi®</td> <td>pegyliert</td> </tr> <tr> <td>Turoctocog alfa pegol</td> <td>Esperoct®</td> <td>pegyliert</td> </tr> </tbody> </table> <p>Turoctocog alfa pegol ist ein Konjugat aus dem bereits zugelassenen, rekombinanten Turoctocog alfa und Polyäthylenglykol (PEG) [6]. 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 (Damoctocog alfa pegol, Rurioctocog</p>	Arzneimittel	Präparat	chemische Modifikation	Damoctocog alfa pegol	Jivi®	pegyliert	Efmoroctocog alfa	Elocta®	Fusion mit einem Fc-Fragment von humanem Immunglobulin	Lonoctocog alfa	Afstyla®	einkettiges Polypeptid	Rurioctocog alfa pegol	Adynovi®	pegyliert	Turoctocog alfa pegol	Esperoct®	pegyliert	
Arzneimittel	Präparat	chemische Modifikation																	
Damoctocog alfa pegol	Jivi®	pegyliert																	
Efmoroctocog alfa	Elocta®	Fusion mit einem Fc-Fragment von humanem Immunglobulin																	
Lonoctocog alfa	Afstyla®	einkettiges Polypeptid																	
Rurioctocog alfa pegol	Adynovi®	pegyliert																	
Turoctocog alfa pegol	Esperoct®	pegyliert																	

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>alfa pegol) und Faktor IX (Nonacog beta pegol) verwandt. Die Halbwertszeit von Turoctocog ist gegenüber Faktor VIII um das 1,56fache verlängert.</p> <p>Tabelle 3: Wirksamkeit von Turoctocog alfa pegol</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Alter</th> <th>Behandlung</th> <th>N¹</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>ABR²</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pathfinder™ 2, Dossier</td> <td>≥12 Jahre</td> <td>Prophylaxe</td> <td>175</td> <td>-</td> <td>alle 7 Tage</td> <td>1,18³</td> </tr> <tr> <td>Pathfinder™ 2 [7]</td> <td>≥12 Jahre ≤2 Blutungen / 6 Monaten</td> <td>Prophylaxe ≤2 Blutungen / 6 Monaten</td> <td>55</td> <td>alle 4 Tage</td> <td>alle 7 Tage</td> <td>0,00 vs 0,00³ n. s.⁴</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹N – Anzahl Patienten, ²ABR - annualisierte Blutungsrate, Median; ³Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁴ n. s. - nicht signifikant;</p>							Studie	Alter	Behandlung	N ¹	Kontrolle	Neue Therapie	ABR ²	Pathfinder™ 2, Dossier	≥12 Jahre	Prophylaxe	175	-	alle 7 Tage	1,18 ³	Pathfinder™ 2 [7]	≥12 Jahre ≤2 Blutungen / 6 Monaten	Prophylaxe ≤2 Blutungen / 6 Monaten	55	alle 4 Tage	alle 7 Tage	0,00 vs 0,00 ³ n. s. ⁴
Studie	Alter	Behandlung	N ¹	Kontrolle	Neue Therapie	ABR ²																					
Pathfinder™ 2, Dossier	≥12 Jahre	Prophylaxe	175	-	alle 7 Tage	1,18 ³																					
Pathfinder™ 2 [7]	≥12 Jahre ≤2 Blutungen / 6 Monaten	Prophylaxe ≤2 Blutungen / 6 Monaten	55	alle 4 Tage	alle 7 Tage	0,00 vs 0,00 ³ n. s. ⁴																					

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 Turoctocog 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, siehe Kapitel 3.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 Turoctocog alfa pegol (früher N8-GP) ist die internationale, multizentrische, nicht-randomisierte Studie Pathfinder™. Schwerpunkt der Studie ist die Prophylaxe (n=175) in einer Dosierung von 50 IE/kg. Als Intervall war 2x/Woche oder Q4D (alle 4 Tage) festgelegt. Eine kleine Gruppe von Patienten (n=12) erhielt Turoctocog</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa pegol keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen</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>alfa pegol als Behandlung bei Bedarf. Die Daten dieser Gruppe werden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht zur Begründung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse der Studie sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.</p> <p>Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [6, 7, 8].</p> <p>In der Extensionsphase wurden 55 Patienten mit geringer Blutungsneigung (≤ 2 Blutungen in den vorausgegangenen 6 Monaten) randomisierten zwischen Injektionen von Turoctocog alfa pegol alle 7 vs 4 Tage [7].</p>	<p>Vergleichstherapie vor. Als weitere Untersuchungen wurden die beiden nicht vergleichenden Zulassungsstudien PATHFINDER2 und PATHFINDER3 im Dossier dargestellt sowie Vorher-Nachher-Vergleiche auf Basis der PATHFINDER2-Studie vorgelegt.</p> <p>Bei der Phase-III-Studie PATHFINDER2 handelt es sich um eine offene, nicht-kontrollierte Studie im Parallelgruppendesign zum Vergleich einer Bedarfsbehandlung gegenüber einer prophylaktischen Behandlung mit Turoctocog alfa pegol bei vorbehandelten, männlichen Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A (Faktor-VIII-Aktivität < 1 %). In der Hauptphase der Studie wurden die Patienten entweder nach Bedarf mit 20</p>
	<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>	

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. 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>bis 75 IE/kg behandelt oder erhielten alle 4 Tage oder zweimal wöchentlich eine Prophylaxe mit 50 IE/kg Turoctocog alfa pegol. In der ersten Extensionsphase wurden geeignete Patienten auf eines von zwei Dosierungsintervallen zur Prophylaxe randomisiert: die Patienten erhielten entweder alle 7 Tage 75 IE/kg oder alle 4 Tage 50 IE/kg Turoctocog alfa pegol. Patienten, bei denen ≥ 2 Blutungen auftraten, mussten wieder zum 4-tägigen Rhythmus wechseln. In der zweiten Extensionsphase der Studie konnten die Patienten in der Prophylaxe je nach Häufigkeit ihrer Blutungsepisoden zwischen dem 4-tägigen und dem 7-tägigen Applikationsintervall wechseln.</p>
	<p>4. 3. 2. 1. Blutungsrate</p> <p>Die Effektivität von Turoctocog alfa pegol in der Prophylaxe, gemessen als annualisierte Blutungsrate (ABR), ist hoch. Bei den Intervallen von 4 Tagen bzw. 2x/Woche lag die mediane ABR bei 1,18. In der anschließenden randomisierten Studie zum Vergleich der Intervalle 4 vs 7 Tage lag mediane ABR bei 0,00 in beiden Armen.</p>	
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität</p> <p>Die Lebensqualität wurde mittels des krankheitsspezifischen Fragebogens Haem-A-QoL erfasst. Im Vergleich zur Vortherapie fanden sich Verbesserungen in den Parametern körperliche Gesundheit, Gefühle, Selbsteinschätzung und Arbeit/Schule.</p> <p>In einem separaten Fragebogen Haemo-QoL wurde die Lebensqualität von Kindern und</p>	<p>In der einarmigen, nicht vergleichenden, chirurgischen Phase-III-Studie PATHFINDER3 wurde Turoctocog alfa pegol beim Blutungsmanagement während operativer Eingriffe untersucht. Hierzu wurden Teilnehmer der Studie PATHFINDER2 eingeschlossen, die sich einer schweren Operation</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)
	deren Eltern. Die Lebensqualität ist insgesamt hoch. Sie wurde durch die Therapie mit Turoctocog alpha pegol erhalten oder verbessert [8].	unterziehen mussten. Die Operationen mussten eine mehrtägige Substitution mit Faktor-VIII-Präparaten erfordern. Die Dosis von Turoctocog alfa pegol wurde in Abhängigkeit vom Faktor-VIII-Aktivitätslevel und der Schwere der Operation gemäß den Richtlinien der World Federation of Haemophilia (WFH) patientenindividuell gewählt. Die Behandlung erfolgte vor sowie bis zu 14 Tage nach der Operation.
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>77,1% der Patienten berichteten mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Bei 10 Patienten (5,7%) traten schwere unerwünschte Ereignisse auf. Ein Patient brach die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab.</p> <p>Bei einem Patienten (0,6%) wurde ein inhibitorischer Antikörper in einer Konzentration nachgewiesen. Dieser Patient wurde aus der Studie ausgeschlossen.</p>	Für die Studie PATHFINDER2 beschränkt der pharmazeutische Unternehmer seine Aussagen zur Ableitung des Zusatznutzens auf diejenigen Patienten, die eine Prophylaxe erhielten, während die Patienten unter einer Bedarfsbehandlung mit Turoctocog alfa pegol, die ebenfalls vom Anwendungsgebiet umfasst sind, nicht berücksichtigt werden. Die Ergebnisse der Studie PATHFINDER3 stellt der pharmazeutische Unternehmer lediglich deskriptiv dar und strebt keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

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>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><i>Vorher-Nachher-Vergleich</i></p> <p>Bei den zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung auf Basis der PATHFINDER2-Studie vorgelegten Vorher-Nachher-Vergleichen handelt es sich um Gegenüberstellungen der prophylaktischen Studienbehandlung mit Turoctocog alfa pegol gegenüber einer vor Studienbeginn erhaltenen individuellen prophylaktischen Behandlung mit anderen rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-VIII-Präparaten durch. Zusätzlich stellt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse für eine post hoc gebildete</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>Teilpopulation von Patienten dar, die aus OECD-Ländern stammen, um die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zu adressieren. Der pharmazeutische Unternehmer gibt zudem an, dass die Patienten dieser Teilpopulation sowohl während der Studie, als auch in der Vortherapie eine zulassungskonforme Langzeitprophylaxe nach den Vorgaben der Fachinformation erhalten haben. Es werden mehrere Vorher-Nachher-Vergleiche – für die gesamte Teilpopulation, wie auch getrennt für Jugendliche und Erwachsene – vorgelegt.</p> <p>Die Vergleiche basieren auf Daten von Patienten, die vor Studienbeginn („Vorher“) eine individuelle prophylaktische Behandlung mit anderen rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-VIII-Präparaten erhielten und im Anschluss an der Studie PATHFINDER2 („Nachher“) teilgenommen hatten. Aufgrund starker methodischer Limitationen können diese Vergleiche für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht</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>berücksichtigt werden. Die Vergleichbarkeit der Rahmenbedingungen/ des Settings (unkontrollierte Behandlung vor Studie vs. kontrollierte Studienbedingungen in PATHFINDER2) kann insgesamt nicht mit hinreichender Sicherheit als gegeben eingeschätzt werden. Die ergänzend vorgelegten Auswertungen zu einer zulassungs- bzw. Fachinformationskonform behandelten Teilpopulation erhöhen nicht die Interpretierbarkeit der vorgelegten Vergleiche, da eine adäquate Therapie der Patienten mit Hämophilie A im Vorfeld der Studie fraglich war. Eine Interpretation der vor Beginn der Studie PATHFINDER2 beobachteten Blutungsraten ist in der Gesamtschau nicht möglich. Auch führte der pharmazeutische Unternehmer seine Vorher-nachher-Vergleiche nur selektiv für Endpunkte der Morbidität (annualisierte Blutungsrate, Gesundheitszustand) und Lebensqualität, nicht jedoch für Endpunkte zu Nebenwirkungen durch.</p> <p>Demnach kann der Vorher-Nachher-Vergleich für</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>die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.</p> <p>Fazit:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa pegol vor. Der G-BA betrachtet die dargelegten Ergebnisse insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Zusatznutzen von Turoctocog alfa pegol ableiten zu können. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.</p>
	<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 Turoctocog alfa pegol werden nicht ausgewertet. Patientenrelevante Parameter wie die annualisierte Blutungsrate, die Bildung von inhibitorischen Antikörpern oder der Einfluss der Verlängerung der Injektionsintervalle werden nicht ausgewertet.</p> <p>Aus dem Bericht ist nicht erkennbar, ob die wissenschaftlichen Daten zu diesem</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Turoctocog 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</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)
	Arzneimittel und zu dieser Indikation umfassend erfasst und bewertet wurden.	schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene 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.
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Turoctocog 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 mit verlängerter Halbwertszeit. Die Rate inhibitorischer Antikörper ist niedrig.</p> <p>Erfreulicherweise konnte in einer anschließenden randomisierten Studie bei Patienten mit niedriger Blutungsneigung das Prophylaxe-Intervall von 4 auf 7 Tage verlängert werden, ohne Steigerung der Blutungsrate [].</p> <p>Ein möglicher Zusatznutzen von Turoctocog alfa pegol liegt in einer Erhöhung der Lebensqualität durch größere Injektionsintervalle und/oder in einer Erhöhung der Compliance durch die längeren Injektionsintervalle. Die Lebensqualität unter Turoctocog alfa pegol ist im intraindividuellen Vergleich mit der Vortherapie hoch. Eine standardisierte Erfassung wäre das sinnvolle Ziel einer randomisierten Phase-III-Studie</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Turoctocog 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 (angeborener Faktor-VIII-Mangel) ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</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)
	zur Erfassung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa pegol.	

Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. Auflage, Dtschl. Ärzteblatt 105:A2121, 2008.
2. Deutsches Hämophileregister, Stand vom 21. 8. 2019. https://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/dhr1-deutsches-haemophileregister/daten/berichte/dhr-berichte-node.html;jsessionid=CF34F31BE72B401D8D51863E99556248.2_cid344
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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/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 Throm Haemost 13 Suppl 1:S176-179, 2015. DOI: [10.1111/jth.12929](https://doi.org/10.1111/jth.12929)
6. Hampton K, Chordary P, Dunkley S et al.: First report on the safety and efficacy of an extended half-life glycoPEGylated recombinant FVIII for major surgery in severe haemophilia A. Haemophila 23:689-696, 2017. DOI: [10.1111/hae.13246](https://doi.org/10.1111/hae.13246)
7. Curry N, Albayrak C, Escobar M et al.: Once-weekly prophylaxis with glycoPEGylated recombinant factor VIII (N8-GP) in severe haemophilia A: Safety and efficacy results from pathfinder 2 (randomized phase III trial). Haemophilia 25:373-381, 2019. DOI: [10.1111/hae.13712](https://doi.org/10.1111/hae.13712)
8. Kearney S, Raffini LJ, Pharm TP et al.: Health-related quality-of-life and treatment satisfaction of individuals with hemophilia A treated with turoctocog alfa pegol (N8-GP): a new recombinant extended half-life FVIII. Patient Prefer Adherence 13:497-513, 2019. DOI: [10.2147/PPA.S196103](https://doi.org/10.2147/PPA.S196103)

5.4 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.11.2019
Stellungnahme zu	Turoctocog alfa pegol (Esperoct®)
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 1. November 2019 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Turoctocog alfa pegol (Esperoct®) von Novo Nordisk Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Turoctocog alfa pegol ist zugelassen zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate fest. In seiner Bewertung sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an.</p> <p>Die vom Hersteller vorgelegten Daten aus nicht vergleichenden Studien wurden vom IQWiG nicht berücksichtigt. Der Hersteller sieht hingegen auf Grundlage der Vorher-Nachher-Vergleiche einen Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Dieser leitet sich aus einem erhöhten Faktor VIII-Talspiegel bei geringer Injektionsfrequenz, verbesserten Blutungsraten sowie einer verbesserten Lebensqualität ab.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bleibt intransparent</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<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 Vergleichstherapie sowie die ggf. vorliegenden Gründe für ihre An-passung 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.“</p> <p>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>	<p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Turoctocog alfa pegol

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Dezember 2019
von 11.00 Uhr bis 11.19 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Dr. Bassus

Herr Dr. Fußer

Herr Dr. Kiencke

Herr Dr. Lüdtke

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Pfeiffer

Frau Schlagmüller

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Meine Damen und Herren! Seien Sie herzlich willkommen; nehmen Sie Platz zu unserer Anhörung zur Nutzenbewertung nach § 35a. Es geht heute um Turoctocog alfa pegol zur Behandlung und Prophylaxe bei Hämophilie A.

Stellung genommen haben erstens Novo Nordisk Pharma und zweitens Roche Pharma. Drittens gab es von den Fachgesellschaften eine gemeinsame Stellungnahme der DGHO und der GTH, und viertens hat der Verband Forschender Arzneimittelhersteller, der vfa, Stellung genommen.

Sie wissen, dass wir hier Wortprotokoll führen. Deshalb ist meine erste Bitte, dass Sie, wenn Sie sich zu Wort melden und das Wort ergreifen, immer Ihren Namen und Ihre Herkunft sagen, damit wir das im Protokoll auch immer sichergestellt haben. Ich muss aus diesem Grunde auch die Teilnehmer formell feststellen. Für den pU, Novo Nordisk, sind Herr Dr. Bassus, Herr Dr. Fußler, Herr Dr. Kiencke und Herr Dr. Lüdtker da. Für Roche sind Frau Dr. Pfeiffer und Frau Schlagmüller da, und Herrn Rasch habe ich schon gesehen. Herr Werner kommt vielleicht noch, er ist angemeldet.

Herr Dr. Rasch (vfa): Herr Werner ist heute nicht da, erst morgen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, gut. – Sie wissen, dass wir die Anhörung beginnen, indem als Erstes der pharmazeutische Unternehmer Gelegenheit zur Stellungnahme hat. Wer von Ihnen macht das? – Herr Dr. Lüdtker, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Lüdtker (Novo Nordisk): Vielen Dank, Herr Vorsitzender Zahn. – Ich möchte mich vorab entschuldigen; mich hat es jetzt so richtig mit einer Erkältung erwischt. Ich hoffe, Sie verstehen mich laut und deutlich. – Vielen Dank erst einmal, dass wir hier Gelegenheit haben, eine Stellungnahme zum Nutzenbewertungsverfahren zu Esperoct abzugeben. Wir von Novo Nordisk begrüßen dies sehr, vor allen Dingen deshalb, weil wir davon überzeugt sind, dass Esperoct einen deutlichen Beitrag zur besseren Patientenversorgung bei der Behandlung der Hämophilie A leisten kann.

Bevor ich erkläre, warum das so ist, würde ich gerne mein Team vorstellen. Herr Dr. Kiencke war zuständig für die Erstellung des Dossiers und ist der Experte in der angewandten Methodik. Herr Dr. Bassus und Herr Dr. Fußler arbeiten beide im Bereich Medical Affairs; sie beantworten Fragen zu den klinischen Studiendaten zu Esperoct und zu den Besonderheiten der Behandlung der Hämophilie. Mein Name ist Eberhard Lüdtker; ich leite den Bereich National Market Access bei der Novo Nordisk.

Unsere Einleitung haben wir zweiteilig aufgebaut. Zunächst möchte ich Ihnen gerne den Zulassungsprozess und die therapeutische Relevanz darstellen, Herr Zahn; im Anschluss würde ich gerne Herrn Fußler bitten, die klinischen Ergebnisse darzulegen. Auf die Darstellung allgemeiner Grundlagen wie der Bedeutung des Krankheitsbildes oder des Wirkmechanismus oder der Pharmakodynamik möchte ich an dieser Stelle aus Zeitgründen verzichten und direkt auf das Esperoct-Studienprogramm eingehen.

Das globale PATHFINDER-Studienprogramm, bestehend aus internationalen Studien, wurde bereits im Jahre 2010 gestartet. Ähnlich wie bei anderen Verfahren in der Hämophilie liegt mit PATHFINDER ein Studienprogramm ohne aktiv kontrollierte Studien vor. Der Grund

hierfür wurde an dieser Stelle bereits mehrfach und im Detail diskutiert. Zusammengefasst ist das Design des globalen Studienprogramms damit begründet, dass für das Zulassungsverfahren bei der EMA keine aktiv kontrollierten Studien erforderlich sind, da die Wirksamkeit von Faktor-VIII-Präparaten als allgemein bewiesen gilt. Selbstverständlich sind wir uns im Klaren, dass die beiden Verfahren, Zulassung und AMNOG, unterschiedliche Zielsetzungen verfolgen. Aus diesem Grund haben wir die Daten aus den Esperoct-Zulassungsstudien für die AMNOG-Nutzenbewertung aufbereitet. Dafür haben wir die Effekte gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die verfügbaren patientenrelevanten Endpunkte wie Blutungsrate und Lebensqualität in einem Vorher-Nachher-Vergleich berechnet. Mit diesem Vergleich haben wir nach unserer Überzeugung die Ergebnisse mit der bestverfügbaren Evidenz im Sinne des AMNOG dargestellt.

Das primäre Therapieziel bei der Behandlung der Hämophilie ist die Vermeidung von Blutungen, im Speziellen die von spontan auftretenden Blutungen. In der Versorgung besteht ein großer medizinischer Bedarf an neuen, langwirksamen Faktor-VIII-Präparaten wie Esperoct, insbesondere da Spontanblutungen bis heute trotz regelhafter Prophylaxe nicht vermieden werden können.

Im Behandlungsalltag hat sich in den letzten Jahrzehnten zudem gezeigt, dass bei der Prophylaxe mit dem bisherigen Therapieziel, nämlich Talspiegeln von circa 1 Prozent, Langzeitschäden an den Gelenken nicht gänzlich verhindert werden können. Im Sinne einer besseren Patientenversorgung hat sich Novo Nordisk bei der Entwicklung von Esperoct daher zum Ziel gesetzt, höhere Talspiegel ohne höhere Behandlungslast für die Patienten zu erreichen. Die Ergebnisse aus unserem Zulassungsprogramm PATHFINDER und dem Vorher-Nachher-Vergleich in der Gesamtschau zeigen zusammenfassend für die Behandlung mit Esperoct erhöhte Faktor-VIII-Spiegel ohne höhere Behandlungslast sowie deutlich reduzierte Blutungsraten, und dies alles bei einer verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Gesamtschau dieser Ergebnisse sehen wir trotz aller Limitationen einen Zusatznutzen für Esperoct bei der Behandlung der Hämophilie A.

Sehr geehrter Herr Zahn, mit Ihrer Erlaubnis würde ich das Wort jetzt gerne an Herrn Dr. Fußler geben, der die medizinische Datenlage für Esperoct kurz darstellen wird. – Herzlichen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Fußler, Sie haben das Wort. Bitte.

Herr Dr. Fußler (Novo Nordisk): Vielen Dank, dass Sie uns noch einmal die Gelegenheit geben, die klinischen Ergebnisse von Esperoct vorzustellen, unserem neuen langwirksamen Faktor-VIII-Präparat. Esperoct wird durch eine ortsspezifische Glykopegylierung in der verkürzten B-Domäne des Faktor-VIII-NovoEight hergestellt. Durch diese Modifikation wird die Halbwertszeit gegenüber Standard-Faktor-VIII-Präparaten um 1,6 verlängert. Esperoct wurde, wie gerade erwähnt, im PATHFINDER-Studienprogramm auf Wirksamkeit und Sicherheit untersucht. Insgesamt wurde es bei 270 Patienten an mehr als 80 000 Expositionstagen angewendet, mehr als fünf Jahre davon in der klinischen Phase III. Dieses umfangreiche Zulassungsstudienprogramm ist in dem Indikationsgebiet der Hämophilie herausragend.

Kommen wir jetzt kurz zu den wesentlichen Studienergebnissen: Die Phase-III-Studie hat gezeigt, dass bei einer Prophylaxe-Behandlung mit Esperoct im Mittel Talspiegel von

3 Prozent Faktor-VIII-Aktivität erreicht werden. Zum allgemeinen Verständnis: Bei den Talspiegeln handelt es sich um den niedrigsten Faktor-VIII-Spiegel im Plasma, da dieser direkt vor der nächsten Injektion bestimmt wird. Die Faktor-VIII-Aktivität liegt somit dauerhaft über 3 Prozent. In erweiterten pharmakokinetischen Analysen konnte gezeigt werden, dass man für 90 Prozent der Zeit über 5 Prozent Faktor-VIII-Aktivität liegt, also in einem Bereich der milden Hämophilie, in dem Spontanblutungen selten auftreten.

Die Wirksamkeit der Behandlung lässt sich anhand der Blutungsraten zeigen. Die annualisierte Blutungsrate unter einer Prophylaxe-Therapie alle vier Tage lag im Median bei 1,18 Blutungen pro Jahr. Betrachtet man ausschließlich die Spontanblutungen, so betrug der Median sogar 0,0. In der Hauptphase der Studie, welche rund eineinhalb Jahre dauerte, waren 40 Prozent der Patienten ohne eine einzige Blutung. Vergleicht man die Behandlung mit Esperoct mit der Vortherapie – hier wurde eine Prophylaxe mit Standard-Faktor-VIII-Präparaten durchgeführt –, zeigt sich eine deutliche Reduktion der Blutungsrate um ungefähr die Hälfte.

Im Studienverlauf konnten wir außerdem eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen. Diese wurde in der Phase-III-Studie mit Hilfe des Hämophilie-spezifischen Fragebogens Haem-A-QoL gemessen. Im Detail zeigen sich neben den Verbesserungen im Gesamtscore auch signifikante Verbesserungen in verschiedenen Teilbereichen. Am deutlichsten ist diese Verbesserung in der Domäne körperliche Gesundheit. Sie gilt als besonders wichtig, da eine schlechte körperliche Gesundheit, zum Beispiel bedingt durch Gelenkblutungen oder Schmerzen, eine der erheblichsten Einschränkungen bei Patienten mit Hämophilie darstellt.

Kommen wir nun zum Fazit: Zusammenfassend zeigen diese klinischen Ergebnisse, dass Novo Nordisk mit der Entwicklung von Esperoct das Ziel dauerhaft höherer Talspiegel ohne höhere Behandlungslast erreicht hat. Damit ist eine verbesserte Patientenversorgung möglich. Insbesondere die Daten zu reduzierten Blutungsraten und verbesserter Lebensqualität zeigen einen Zusatznutzen für Esperoct. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Fußer. – Ich gucke jetzt in die Runde. Die Fragestunde ist eröffnet. – Bitte schön, Frau Teupen.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir haben eine Frage zur Lebensqualität, die Sie im Vorher-Nachher-Vergleich erhoben haben. Wie bewerten Sie das Verzerrungspotenzial? Eine andere Frage bezieht sich auf die Zukunft: Planen Sie irgendwelche vergleichenden Studien, um für Patienten perspektivisch gute Aussagen zu machen, welche von den zVT vielleicht die günstigere ist? Gibt es dazu irgendwelche Pläne?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer beantwortet das? – Herr Kiencke.

Herr Dr. Kiencke (Novo Nordisk): Für die Zukunft sind keine RCT geplant, jedenfalls jetzt nicht im Faktor-Bereich. Das Verzerrungspotenzial der Lebensqualität sehen wir durchaus als hoch an.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Weitere Fragen? – Frau Biester.

Frau Biester: Zuerst komme ich direkt auf den Punkt zu sprechen, dass keine Studien geplant sind, was mich verwundert, oder auch, dass Sie bisher keine gemacht haben, weil

wir in vergangenen Verfahren in diesem Anwendungsgebiet mehrfach das Problem der Studienlage diskutiert haben, wie Sie es jetzt auch gerade aufgeführt haben, welche Daten Sie vorgelegt haben. Wir haben die Probleme für die Datenerhebung außerhalb der Studienbedingungen diskutiert.

Meiner Interpretation nach ist es eigentlich klar zu dem Schluss gekommen, dass es vergleichende Studien braucht. Dies sagt nicht nur das IQWiG, sondern das haben auch verschiedene Kliniker gesagt. Sie hatten jetzt mehrere Jahre Zeit, Sie legen wieder die gleiche Vorgehensweise vor und haben noch nicht einmal eine systematische Recherche nach Studien mit der zVT gemacht, sodass man zumindest da vielleicht gucken könnte, ob es ausreichend große Effekte gibt, wenn Sie schon keine vergleichenden Studien durchführen. Deswegen würde mich noch einmal die Begründung interessieren, warum Sie keine vergleichenden Studien durchführen, die ja scheinbar machbar und auch notwendig sind. – Die zweite Frage lautet, warum Sie nicht systematisch nach Studien mit der zVT gesucht haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Kiencke.

Herr Dr. Kiencke (Novo Nordisk): Wir hatten erwähnt oder auch im Eingangsstatement dargestellt, dass das Studienprogramm im Grunde schon vor Inkrafttreten des AMNOG geplant war. Dies in einem internationalen Setting kurzfristig zu ändern ist nicht sehr einfach. 2010 in der Verhandlung mit der EMA war auch nicht absehbar, dass man eine vergleichende Studie benötigt. Bei der EMA wird das nicht verlangt; da waren lediglich 50 Patienten verlangt, die man über eine gewisse Expositionszeit beobachtet. Über diese Hürde kommen wir deutlich.

Nun wissen wir natürlich, dass aus AMNOG-Sicht, wie es hier auch diskutiert wurde, RCTs notwendig sind, um Zusatznutzen abzuleiten. Dem konnten wir jetzt nicht entsprechen, weil wir keine RCT haben. Daher haben wir im Sinne der bestverfügbaren Evidenz gemäß Verfahrensordnung angenommen, dass der Vorher-Nachher-Vergleich eben das Beste ist, was wir hier bieten können, um dem Verfahren gerecht zu werden.

Dann ist auch die Suche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für den historischen Vergleich ausgefallen. Ihn haben wir nicht vorgelegt; den müssen wir aber auch nicht vorlegen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ich gucke ins Rund. Weitere Fragen? – Wenn das nicht der Fall ist, dann war es das mit der Anhörung. Ich bedanke mich.

Es ist üblich, dass wir dem pharmazeutischen Unternehmer zum Schluss immer Gelegenheit geben, sozusagen zusammenfassend noch einmal Stellung zu nehmen; das möchte ich auch hier tun. – Herr Lüdtkke, ich würde Ihnen also nochmals das Wort erteilen wollen. Im Übrigen dürfen Sie sicher sein, dass wir jedes Wort, das hier gesagt worden ist, insbesondere von Ihnen, natürlich noch einmal sehr genau analysieren werden; dass dies in die Bewertung einfließen wird, ist völlig klar. Deshalb machen wir die Anhörung ja auch. – Bitte schön, Sie haben das Wort, Herr Lüdtkke.

Herr Dr. Lüdtkke (Novo Nordisk): Ganz herzlichen Dank. – Wir haben uns mit dem PATHFINDER-Studienprogramm seit 2010 global aufgestellt, genau denjenigen Anforderungen gestellt, die an die Zulassung und an die Patientenversorgung in der

Hämophilie mit langwirksamen Faktor-VIII-Präparaten gestellt wurden. Wir sitzen hier heute, wir haben keine RCT, die wir mit Ihnen diskutieren können – das ist nun einmal Fakt –, und wir haben uns in einem Ansatz der bestverfügbaren Evidenz mit einem Vorher-Nachher-Vergleich mit allen Limitationen, die uns klar sind, die Mühe gemacht, in der Gesamtschau der Daten genau das nachzuweisen, was meines Erachtens in der Patientenversorgung besonders relevant ist, nämlich verringerte Blutungsraten, und dies bei höheren Talspiegeln sowie kombiniert mit einer verbesserten Lebensqualität.

Ich bedanke mich im Namen von Novo Nordisk und dem meines Teams für diese Anhörung und wünsche Ihnen noch einen schönen Tag.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Lüdtker. – Ich schließe formal die Anhörung, nochmals mit der Bemerkung, dass wir jetzt selbstverständlich analysieren, welche Folgerungen aus dieser Anhörung zu ziehen sind. – Vielen Dank. Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 11:19 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: Turoctocog alfa pegol

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

Turoctocog alfa pegol [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.	<i>Siehe Tabelle „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i>
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	<ul style="list-style-type: none"> - 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 - Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Lonoctocog alfa vom 20. Juli 2017 - Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Rurioctocog alfa pegol vom 23. Oktober 2018
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Turoctocog alfa pegol	
Faktor VIII Präparate	
rekombinante Präparate	
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.
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.
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.
Octocog alfa B02BD02 Advate® Helixate® KOGENATE® Recombinate Antihämophilie Faktor® Kovaltry®	ADVATE®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). ADVATE ist für <u>alle Altersgruppen</u> indiziert. 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. 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.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Iblias®	<p>Recombinante 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.</p> <p>Kovaltry®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Kovaltry kann bei <u>allen Altersgruppen</u> angewendet werden.</p> <p>Iblias®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Iblias kann bei <u>allen Altersgruppen</u> angewendet werden.</p>
Moroctocog alfa B02BD02 ReFacto®	<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.</p>
Simoctocog alfa B02BD02 Nuwiq®	<p>Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Nuwiq kann bei <u>allen Altersgruppen</u> angewendet werden.</p>
Rurioctocog alfa pegol B02BD02 Adynovi®	<p>Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten <u>ab einem Alter von 12 Jahren</u> mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII Mangel).</p>
aus menschlichem Plasma gewonnene Präparate	
Faktor VIII B02BD02 Beriate® Faktor VIII SDH Intersero® Haemoclin IMMUNATE STIM plus® Octanate®	<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.</p> <p>Faktor VIII SDH Intersero®: Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei – Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII Mangel) – Erworbenem Faktor VIII-Mangel.</p> <p>Haemoclin®: 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.</p> <p>IMMUNATE STIM plus®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit angeborenem oder erworbenem Faktor VIII-Mangel</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>(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. 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.</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>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: Turoctocog alfa pegol

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 9. Oktober 2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	8
1 Indikation	9
2 Systematische Recherche	9
3 Ergebnisse	10
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	10
3.2 Cochrane Reviews	13
3.3 Systematische Reviews	18
3.4 Leitlinien	22
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	28
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	29
Referenzen	30

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

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

2 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 05.09.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, IQWiG, NICE, TRIP, SIGN und 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 236 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 11 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2014 [4].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 03. Juli 2014 - Turoctocog alfa

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2015 [5].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 07. Mai 2015 - Simoctocog alfa

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [6].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Juni 2016 - Efmoroctocog alfa

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2017 [7].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Juli 2017 - Lonoctocog alfa

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 4. Januar 2017):

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

Afstyla® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

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.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2011 [3].

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)

Anwendungsgebiet Diagnostik und Versorgung von Patienten mit Gerinnungsstörungen (Hämophilie)

Konkretisierung der Erkrankung und des Behandlungsauftrages mittels Angabe von Diagnosen (mit ICD-Kodifizierung) mit diagnostischen und therapeutischen Prozeduren

Zu hämostaseologischen/transfusionsmedizinischen Fragestellungen:

Therapiewahl (z. B. Immuntoleranz, Prophylaxe vs. Bedarfsmedikation, Heimselbstbehandlung)

Präparatwahl (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

Die Betreuung der Hämophilie-Patienten soll in einem interdisziplinären Team erfolgen.

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.

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.

3.2 Cochrane Reviews

Chai-Adisaksopha C et al., 2017 [2].

Bypassing agent prophylaxis in people with haemophilia A or B with inhibitors

Fragestellung

To assess the effects of bypassing agent prophylaxis to prevent bleeding in people with haemophilia A or B and inhibitors

Methodik

Population:

- Males of any age with severe congenital haemophilia A or B complicated by high-responding inhibitors to FVIII or FIX, respectively, requiring a bypassing agent as prophylaxis to control or prevent bleeding.

Intervention/Komparator:

- Prophylaxis versus on-demand → Prophylaxis, at any dose, any dosing frequency, and any regimen, of rFVIIa or APCC for preventing bleeding versus each other or no prophylaxis

Endpunkte:

- Primary outcome:
 - Overall bleeding events (per month)
- Secondary outcomes:
 - Annualised bleeding rate
 - Target joint bleeding rate
 - Annualised joint bleeding rate (AJBR)
 - Quality of life (QoL) (generic and specific validated scales including EQ-5D, Haem-A-QoL, Haemo-QoL)
 - Safety of the bypassing agents including adverse events, serious adverse events, or thromboembolic events
 - Cost and resource utilization when comparing prophylaxis to on-demand treatment regimens, including overall drug utilization

Recherche/Suchzeitraum:

- systematic search to 12 December 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

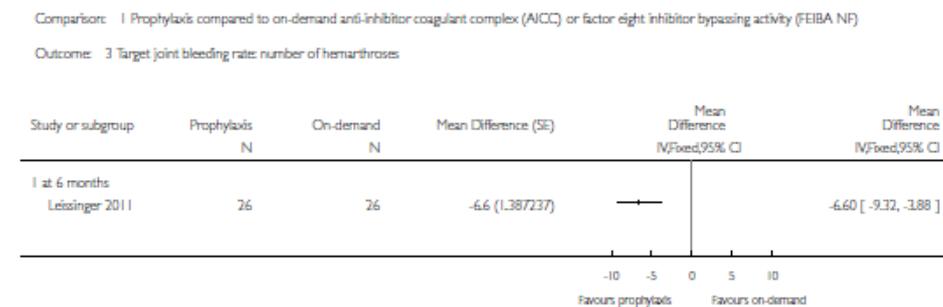
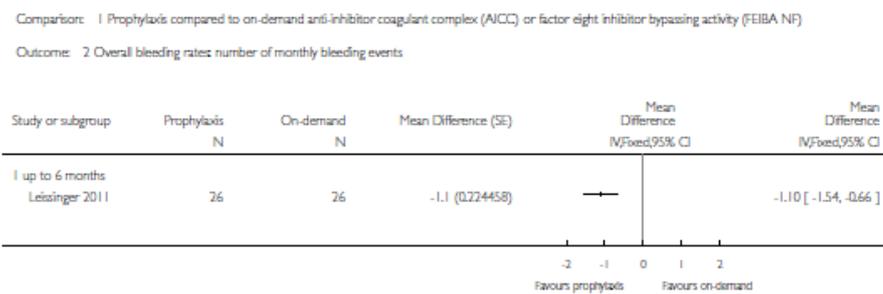
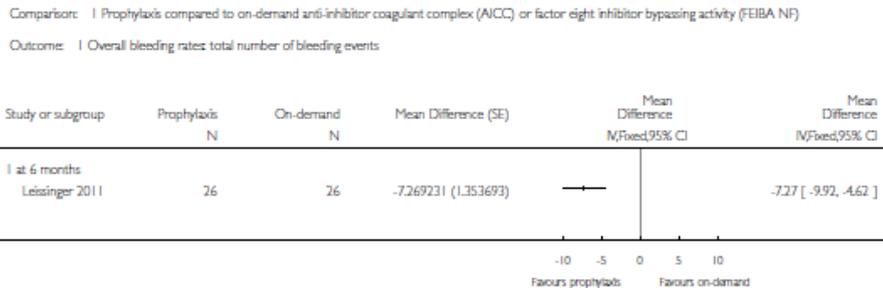
- 4 RCTs (duration 7 to 15 months) involving 116 males. Two studies compared on-demand treatment to prophylaxis with bypassing agents.

Qualität der Studien:

- Risk of bias was judged to be high in two studies due to the open-label study design and in one study due to attrition bias.
- The overall quality of evidence was moderate to low due to imprecision from limited information provided by studies with small sample sizes and incomplete outcome data in one study.

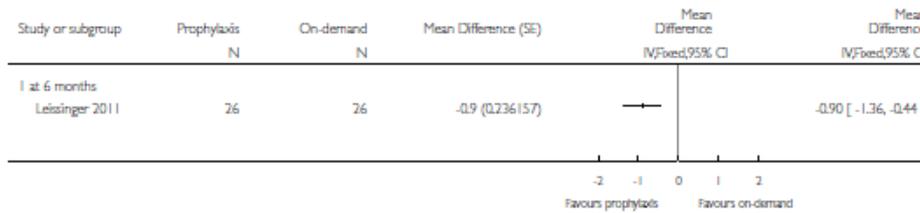
Studienergebnisse:

- **Note:** Only one study included patients with (severe) haemophilia A (Leissinger 2011).
- In one study (Leissinger 2011 → only haemophilia A patients) (34 males) prophylaxis significantly reduced mean overall bleeding rates (MD: - 7.27 (95% CI -9.92 to -4.62) (low quality evidence), mean number of overall bleeding events per month (MD: -1.10 (95% CI - 1.54 to -0.66), mean number of hemarthroses (MD: -6.60 (95% CI -9.32 to -3.88) (low quality evidence) and mean number of joints that had hemarthroses (MD: -0.90 (95% CI - 1.36 to -0.44).



Comparison: 1 Prophylaxis compared to on-demand anti-inhibitor coagulant complex (AICC) or factor eight inhibitor bypassing activity (FEIBA NF)

Outcome: 4 Target joint bleeding rate: number of joint hemorrhages



- The meta-analysis (haemophilia A und B patients) did not conclusively demonstrate significant benefit of prophylaxis on health-related quality of life as measured by Haem-A-QoL score, EQ-5D total score and utility score, EQ-5D VAS and SF-36 physical summary and mental summary score (low quality evidence for all health-related quality of life analyses).
- The remaining two studies compared dose regimens (studies that included hämophilia A and B patients). The results from one study (22 males) did not conclusively demonstrate benefit or harm of high-dose versus low-dose recombinant activated factor VIIa (rFVIIa) as a prophylaxis for overall bleeding rate, (MD -0.82 (95% CI -2.27 to 0.63) (moderate quality evidence), target joint bleeding rate (MD -3.20 (95% CI -7.23 to 0.83) (moderate quality evidence) and serious adverse events (RR 9.00 (95% CI, 0.54 to 149.50) (moderate quality evidence).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The evidence suggests that prophylaxis with bypassing agents may be effective in reducing bleeding in males with haemophilia with inhibitors. However, there is a lack of evidence for the superiority of one agent over the other or for the optimum dosage regimen. Further studies are needed to evaluate the benefits and harms of prophylaxis treatment on health-related quality of life, as well as the effects of dose of bypassing agents on the outcomes.

Matino D et al., 2015 [10].

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

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.

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)

Endpunkte:

- Primary outcomes
 - 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
 - Number of participants requiring additional or alternative treatment
 - Number of participants with adverse effects (thromboses; allergic reactions)
 - Correction of abnormal haemostatic laboratory test results

Recherche/Suchzeitraum:

- most recent search 23 September 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 2 studies, one included only patients with haemophilia A (N=66 patients); the second study enrolled both haemophilia A and B patients.

Qualität der Studien:

- There were some major problems with regards to the way both trials were designed, in relation to knowing which treatment group each person was in (both before the trial was started and during) and also how missing results were handled.

Studienergebnisse:

- Participants in both trials included adults and children with severe haemophilia with inhibitors (Astermark 2007; Young 2008). The Astermark trial only included participants with haemophilia A; the Young trial included participants with both haemophilia A and B and did not separately specify the numbers of each.
- The Astermak trial enrolled 66 participants; however, 14 withdrew prior to treatment or were treated only once. Diaries for a further four participants were not completed (Astermark 2007). The Young trial randomised 42 participants, with 21 completing all three treatment arms.

- Both the included trials compared rFVIIa with aPCC.
- The trials did not show a difference in how well the two products worked and both were tolerated equally well with no clotting complications. We conclude that both recombinant factor VIIa and plasma-derived concentrates can be used to treat bleeds in people with haemophilia and inhibitors.

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Zeng Y et al., 2014 [11].

Interventions for treating acute bleeding episodes in people with acquired hemophilia A

Fragestellung

To determine the efficacy and safety of different hemostatic therapies for acute bleeds in people with Acquired hemophilia A (AHA).

Methodik

Population:

- people with AHA, with no restrictions on gender, age or ethnicity.

Intervention:

- experimental intervention: first-line hemostatic therapy (bypassing agent (recombinant factor VIIa (rFVIIa) or activated prothrombin complex concentrate (aPCC)), replacement therapy (factor VIII (FVIII) or desmopressin (DDAVP))

Komparator:

- aPCC, fresh frozen plasma, a different experimental intervention (e.g. rFVII versus FEIBA, or FEIBA versus DDAVP)

Endpunkte:

- Primary outcomes:
 - Bleeding control (the response to therapy judged by a clinician as bleeding resolved with date or bleeding not resolved)
- Secondary outcomes
 - Number of participants with adverse effects (thromboses; allergic reactions)
 - Overall survival (defined as the time interval from randomisation or study entry to death from any cause or to last follow up)

Recherche/Suchzeitraum:

- 04/2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- No trials were identified which were eligible for inclusion in the review.

Qualität der Studien:

- No trials were identified which were eligible for inclusion in the review.

Studienergebnisse:

- No trials were identified which were eligible for inclusion in the review.

Anmerkung/Fazit der Autoren

No randomised clinical trials of hemostatic therapies for acquired hemophilia A were found. Thus, we are not able to draw any conclusions or make any recommendations on the optimal hemostatic therapies for acquired hemophilia A based on the highest quality of evidence. Given that carrying out randomized controlled trials in this field is a complex task, the authors suggest that, while planning randomised controlled trials in which patients can be enrolled, clinicians treating the disease continue to base their choices on alternative, lower quality sources of evidence, which hopefully, in the future, will also be appraised and incorporated in a Cochrane Review.

3.3 Systematische Reviews

Castro HE et al., 2014 [1].

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

Fragestellung

To assess the evidence of different treatment options for haemophilia type A over the past four decades, focusing on the most important technological advances that have influenced the natural course of this “royal disease”.

Methodik

Population:

- Patients with haemophilia A

Intervention:

- current interventions (1970 was set as relevant date since it was the time of starting use of plasma-derived clotting factors)

Komparator:

- conventional interventions

Endpunkt:

- including at least one of these dimensions: bleeding episodes, frequency and importance of adverse effects, potential complications, quality of life, cost-effectiveness, and cost-utility and the development of inhibitors

Recherche/Suchzeitraum:

- 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 from 1970

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.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- total of 38 publications were finally included in this qualitative analysis

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

- 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.
- options to treat haemophilic patients with inhibitors
- high-doses of human FVIII:
 - use for treating acute bleeding episodes in patients with inhibitors and low responding inhibitors, when the inhibitor levels are between 5 and 10 UB
- high purity factor VIII (pFVIII):
 - Inhibitors usually respond in a less aggressive form to pFVIII than to hFVIII, in this form factor VIII is neutralized slowly and in a partial form.
 - Allergic transfusion and pyrogenic reactions occur in around 40% of cases, resulting in fever, rash, hives, chills, flushing, shivering, thrombocytopenia and lumbar pain.
- bypassing agents:
- Prothrombin Complex Concentrates—PCCs:
 - contain factor II (FII), FVII, factor IX (FIX), factor X (FX) and trace amounts of FVIII, activated FVII and activated FIX.
 - can control 50% of mild to moderate bleeding episodes and hemorrhages secondary to dental surgery in a third of cases.
 - adverse effects: dizziness, headache, flushing, pulmonary thromboembolism and myocardial infarction.
 - Usage has been discontinued in recent years in the UK as well as in other European countries
- Activated Prothrombin Complex concentrate (aP-CCs)], FVIII bypassing agent—FEIBA:
 - Activated PCCs contain FII, FVII, FIX, FX and trace amounts of FVIII.
 - efficacy rate for FEIBA in the management of acute bleeding 85% or higher
 - 4% of infusions are associated with the developing of fever, dizziness, chest discomfort, and thrombotic episodes (e.g. Myocardial infarction)

- not the first line of therapy in threatening episodes at least that the inhibitor is so high that does not allow a treatment with factor VIII.
- Recombinant Factor VIIa (rFVIIa):
 - Response judged to be effective in about 80% of cases at 6 hours (for acute bleeding episodes)
 - bleeding frequency was reduced by 45% and 59% during prophylaxis
 - No thromboembolic events were reported during the prophylaxis treatment period
- Immune tolerance therapy
 - Goal: inhibitor eradication

High dose, high frequency of FVIII + maybe FEIBA + maybe extracorporeal immunoadsorption, cyclophosphamide, intravenous immunoglobulin, immunosuppressant drugs, Rituximab

Anmerkung/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.

3.4 Leitlinien

Hanley J et al., 2017 [8].

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

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Evidence-based guidelines were developed summarizing best practice for the assessment and management of acute joint bleeds and chronic synovitis in persons with haemophilia. This guideline does not include surgical procedures such as surgical synovectomy, arthrodesis and arthroplasty.

Methodik

Grundlage der Leitlinie: The information contained in this guideline was gathered from an appropriate and pertinent literature search in relation to UK practice. 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.

Recherche/Suchzeitraum:

- k.A.

LoE/GoR:

- The 'GRADE' system was used to quote levels and grades of evidence, details of which can be found at: <http://www.gradeworkinggroup.org>.
- 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.
- The quality of evidence is graded as high (A), based on high quality randomized clinical trials, moderate (B), low (C) or very low (D).

Sonstige methodische Hinweise

/

Empfehlungen

Empfehlung 1: Haemostatic management of patients with Haemophilia A and B

Non - Inhibitor patients – Recommendations

- All patients with severe haemophilia A and B and other patients at risk of joint bleeding should be offered home treatment (1B).
- 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).
- The initial treatment of early and moderate bleeds should aim for a peak factor VIII/IX 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 and 40 to 60 IU kg⁻¹ for severe haemophilia B with extended half-life factor IX being dosed at the lower end of the recommended range. 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).

- Children may require more frequent or higher doses as they have a shorter factor half-life compared to adults (1B).
- For joint immobilizing bleeds, higher initial doses are recommended which aim to raise the peak factor VIII/IX level to 60 to 80 IU dL⁻¹. Doses should be administered every 24 h until complete resolution of pain. For severe bleeds, more frequent administration may be required in the initial 48 h with standard factor VIII or IX(1B).
- Patient education on the identification and management of bleeds should be ongoing (1C).
- Patients on home therapy should be encouraged to contact the haemophilia centre for review if there is inadequate response in the first 36 to 48 h (1C).

Empfehlung 2: Haemostatic management of patients with inhibitors to Factor VIII and IX

Inhibitor patients - Recommendations

- Inhibitor patients should be encouraged to be on a home treatment programme and bleeds should be treated as early as possible (1A).
- There should be close liaison with haemophilia centre staff members to agree upon appropriate
- management of difficult bleeds (1C).
- aPCC 50–100 Igkg⁻¹ or rFVIIa 270 Igkg⁻¹ as a single dose (or 90 Igkg⁻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).
- The total daily dose of aPCC should not exceed 200 IU kg⁻¹ (1B).
- Tranexamic acid can be considered as adjunctive therapy to aPCC and rFVIIa (2C).
- 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).

Empfehlung 3: Non-haemostatic management

Joint aspiration - recommendations

- Joint aspiration is not routinely recommended unless there is concern about potential septic arthritis (1C).
- Joint aspiration may be useful for pain relief in tense haemarthrosis under appropriate haemostatic therapy (2B).

Pain relief - recommendations

- Ice cooling as part of the PRICE process may alleviate pain (1C).
- Analgesia should be prescribed by a stepwise process of progression; of which paracetamol is generally the most appropriate initial treatment (1C).
- COX-2 selective NSAID's are effective and safe in haemophilia joint bleeds (1B).
- Opioid analgesia is appropriate in patients with moderate to severe or refractory pain (1C).

Lopez-Fernandez MF et al., 2016 [9].

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

Leitlinienorganisation/Fragestellung

This guideline offers the most comprehensive evaluation of the clinical evidence base to date and should be of considerable benefit to clinicians facing the challenge of managing patients with severe hemophilia A with high-titre FVIII inhibitors.

MethodikGrundlage 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.

Recherche/Suchzeitraum:

- 03/2015

LoE/ GoR

- The levels of evidence (LoE) and recommendations were evaluated according to the system developed by the USA Agency for Health Care Policy and Research. 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.

Sonstige methodische Hinweise

Due to the limited evidence, most recommendations are based on case studies/series (LoE C). This guidelines does not fully conform to an S3 guideline, but was supplemented due to the lack of higher-quality evidence. Recommendations are not directly linked to literature; however, underlying literature is described in the preceding paragraph.

Empfehlungen

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

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

Empfehlung 1: 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).

Empfehlung 2: 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).

Empfehlung 3: 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 measurable.
- In all patients, independent of whether they will undergo ITI or not, prophylaxis should be interrupted either when: i) it has 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.

Empfehlung 4: 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 monitoring of thrombotic adverse events is advisable.
- 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.

3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Es konnten keine ergänzenden Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren identifiziert werden.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 9 of 12, September 2018) am 04.09.2018

#	Suchfrage
1	[mh hemophilia a]
2	h*mophili*:ti,ab,kw
3	(factor NEXT (VIII or 8) and deficien*):ti,ab,kw or (FVIII and deficien*):ti,ab,kw
4	#1 or #2 or #3
5	#4 Publication Year from 09.2013 to 09.2018

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 04.09.2018

#	Suchfrage
1	hemophilia a[mh]
2	haemophili*[tiab] OR hemophili*[tiab]
3	((factor 8[tiab] OR factor VIII[tiab]) AND deficien*[tiab]) OR (FVIII[tiab] AND deficien*[tiab])
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab])))))
6	((#5) AND ("2013/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp])))
7	(#6) NOT retracted publication[ptyp]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 04.09.2018

#	Suchfrage
1	hemophilia a[mh]
2	haemophili*[tiab] OR hemophili*[tiab]
3	((factor 8[tiab] OR factor VIII[tiab]) AND deficien*[tiab]) OR (FVIII[tiab] AND deficien*[tiab])
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	((#5) AND ("2013/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]))
7	(#6) NOT retracted publication[ptyp]

Referenzen

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. **Chai-Adisaksopha C, Nevitt SJ, Simpson ML, Janbain M, Konkle BA.** Bypassing agent prophylaxis in people with hemophilia A or B with inhibitors. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2017(9):Cd011441. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011441.pub2>.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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. 4655) 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: 07.09.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-576/ABK-RL_2011-12-15_WZ-Seite-43-45_rot.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 03. Juli 2014 - Turoctocog alfa [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-99/2014-07-03_Geltende-Fassung_Turoctocog-alfa_D-092.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 07. Mai 2015 - Simoctocog alfa [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-148/2015-05-07_Geltende-Fassung_Simoctocog-alfa_D-140.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Juni 2016 - Efmorococog alfa [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-210/2016-06-16_Geltende-Fassung_Efmorococog-alfa_D-195.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Juli 2017 - Lonoctocog alfa [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-277/2017-07-20_Geltende-Fassung_Lonoctocog-alfa_D-273.pdf.

8. **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: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline. *Haemophilia* 2017;23(4):511-520.
9. **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.
10. **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):Cd004449. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004449.pub4>.
11. **Zeng Y, Zhou R, Duan X, Long D, Yang S.** Interventions for treating acute bleeding episodes in people with acquired hemophilia A. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2014(8):Cd010761. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010761.pub2>.