Zusammenfassende Dokumentation

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

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

Efmoroctocog alfa

Vom 16. Juni 2016

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss 3

1. Rechtsgrundlage 3
2. Eckpunkte der Entscheidung 3
3. Bürokratiekosten 13
4. Verfahrensablauf 13
5. Beschluss 16
6. Anhang 20

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger 20

B. Bewertungsverfahren 22

1. Bewertungsgrundlagen 22
2. Bewertungsentscheidung 22

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 22

2.2 Nutzenbewertung 22

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 22

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen 22

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 22

2.2.4 Therapiekosten 22

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens 23

3. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens 24
4. Ablauf der mündlichen Anhörung 28
5. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen 29
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung 29
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens 31

5.1 Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH 31
5.2 Stellungnahme der Octapharma GmbH....78
5.3 Stellungnahme der CSL Behring GmbH....89
5.4 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH....99
5.5 Stellungnahme der Baxalta Deutschland GmbH....110
5.6 Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH 117
5.7 Stellungnahme des Berufsverbandes der Deutschen Hämostaseologen e.V. (BDDH e.V.) 123
5.8 Stellungnahme der Biotest AG 134
5.9 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. 139
5.10 Stellungnahme der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie....143
D. Anlagen....157
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung....157
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie....169

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Efmoroctocog alfa ist der 1. Januar 2016. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 17. Dezember 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. April 2016 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 Efmoroctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel

§ 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden[1] wurde in der Nutzenbewertung von Efmoroctocog alfa nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Efmoroctocog alfa (Elocta®) gemäß Fachinformation

Efmoroctocog alfa (Elocta®)[2] 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 substitutionspflichtige Hämophiliepatienten handelt.

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

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

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

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

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

[1] Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

[2] Fachinformation Elocta® (Efmoroctocog alfa; Stand April 2016).

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

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

- Rekombinante Faktor VIII Präparate beinhalten das gentechnisch hergestellte humane Faktor VIII-Glykoprotein. Die Faktor VIII-Glykoproteine unterscheiden sich durch die Länge ihrer Seitenketten.
  - Octocog alfa beinhaltet das natürliche menschliche Faktor VIII-Glykoprotein mit der vollständigen Aminosäuresequenz[3].
  - 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 verknüpft.

  Alle Präparate sind zur Behandlung und zur Prophylaxe bei Hämophilie A zugelassen.
- Humane Plasma-Faktor VIII-Präparate[3] enthalten das aus Kryopräzipitaten gewonnene humanidentische Faktor VIII-Glykoprotein: Sie werden aus großen menschlichen Plasmapools gewonnen und sind zur Behandlung und zur Prophylaxe bei Hämophilie A zugelassen.
- Desmopressin[3] ist für die Therapie der milden Hämophilie A zugelassen. Hier besteht noch eine Faktor VIII-Aktivität von mehr als 5 %. Zur dauerhaften Behandlung der substitutionspflichtigen mittelschweren bis schweren Hämophilie A ist es nicht zugelassen.
- Tranexamsäure ist nicht zur dauerhaften Behandlung der substitutionspflichtigen mittelschweren bis schweren Hämophilie A zugelassen.
- Eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasma-fraktion ist zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A-Patienten mit Faktor VIII-Inhibitor zugelassen.
- Ein rekombinantes Blutgerinnungsfaktor VIIa-Präparat (Wirkstoff: Eptacog alfa) ist zur Behandlung von Blutungen und Prophylaxe von Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen bei u.a. Patienten mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktor VIII zugelassen. Zur dauerhaften Behandlung der substitutionspflichtigen mittelschweren bis schweren Hämophilie A ist es nicht 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.

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine syste-matische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der

[3] Unterschiedliche Fertigarzneimittel verfügbar.

vorliegenden Indikation abgebildet. In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils (z. B. Entwicklung einer Hemmkörperhämophilie) oder des Sicherheitsrisikos (z. B. Infektionsrisiko) evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass eine der oben genannten Therapien regelhaft in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) vorzuziehen ist.

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

2.1.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Efmoroctocog alfa wie folgt bewertet:

Für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII-Mangel) ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer benennt im Dossier rekombinante und aus humanem Plasma hergestellte Präparate als zweckmäßige Vergleichstherapie. Zum Nachweis des Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa wird jedoch ausschließlich ein nicht adjustierter historischer Vergleich für die prophylaktische Behandlung gegenüber rekombinanten Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparaten vorgelegt. Direkte Vergleichsstudien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen nicht vor.

Für den indirekten historischen Vergleich wird ein Studienpool von insgesamt acht Studien identifiziert.

Dabei beschränkt sich der pharmazeutische Unternehmer hinsichtlich der relevanten Patientenpopulation nur auf Studien mit vorbehandelten Patienten im Alter von 12 bis 65 Jahren mit schwerer oder moderat schwerer Hämophilie A und hinsichtlich der Intervention auf Studien, die die Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A betrachten. Das Anwendungsgebiet von Efmoroctocog alfa ist jedoch weder hinsichtlich der Altersgruppe, der Vorbehandlung oder des Schweregrades der Hämophilie noch auf die Prophylaxe von Blutungen eingeschränkt, sodass bereits aufgrund der Auswahlkriterien für die relevanten Studien davon auszugehen ist, dass der identifizierte Studienpool nicht vollständig ist. So liegen beispielsweise Ergebnisse zu Kindern unter 12 Jahren sowohl für Efmoroctocog alfa als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie vor, die aufgrund dieser Auswahlkriterien nicht erfasst wurden. Ebenso können so auch keine Daten für eine anlassbezogene Behandlung identifiziert werden.

Es fehlt zudem eine systematische Recherche in Studienregistern zur Informationsbeschaffung für die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Weiterhin traten Mängel hinsichtlich der Selektion der relevanten Studien auf. Mehrere Referenzen sowohl zu Efmoroctocog alfa als auch zu rekombinanten Faktor VIII-Präparaten wurden nicht berücksichtigt, trotz Zutreffens aller zuvor vom pharmazeutischen Unternehmer festgelegten Einschlusskriterien. So wurde für Efmoroctocog alfa die Extensionsstudie

8HA01EXT ausgeschlossen und für rekombinante Faktor VIII-Präparate beispielsweise die potenziell relevante Studien SPINART[4], die POTTER[5] und Parra Lopez 2015[6].

Darüber hinaus betrachtet der pharmazeutische Unternehmer nur die Endpunkte „annualisierte Blutungsepisoden“ und „Verbrauch an Faktor VIII-Präparaten“. Für die Nutzenbewertung sind grundsätzlich alle verfügbaren Ergebnisse aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse heranzuziehen.

Gemäß den Anforderungen an das Dossier (Kapitel 5 § 9 Absatz 6 VerfO) sind vom pharmazeutischen Unternehmer alle verfügbaren Ergebnisse von klinischen Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu übermitteln. Die Dossiervorlage für Modul 4 (Kapitel 5 Anlage II Modul 4 Abschnitt 4.2.3 Informationsbeschaffung i.V.m Abschnitt 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung - weitere Untersuchungen) sieht entsprechend eine Recherche auch für weitere Untersuchungen vor, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet werden soll. Dies gilt sowohl für die bibliographische Recherche (Abschnitt 4.2.3.2) als auch für die Suche in Studienregistern (Abschnitt 4.2.3.3).

Die im Rahmen der systematischen Recherche zur Informationsbeschaffung angeführte bibliografische Recherche zu Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie die Studienselektion sind nicht geeignet, einen vollständigen Studienpool sicherzustellen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommene Bewertung der Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beruht damit auf einer unvollständigen Datenlage, welche damit nicht der bestverfügbaren Evidenz entspricht.

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

Fazit:

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

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

Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung: ca. 3 190 - 3 590

Der G-BA legt die in vorangegangen Beschlüssen[7] zu Hämophilie A angegebenen gerundeten Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungs-behörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Elocta® (Wirkstoff: Efmoroctocog alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. April 2016):

[4] Manco-Johnson et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). J Thromb Haemost 2013; 11(6): 1119-1127.

[5] Tagliaferri et al. Benefits of prophylaxis versus on-demand treatment in adolescents and adults with severe haemophilia A: the POTTER study. Thromb Haemost 2015; 114(1): 35-45

[6] Parra Lopez et al. Prospective surveillance study of haemophilia A patients switching from moroctocog alfa or other factor VIII products to moroctocog alfa albumin-free cell culture (AF-CC) in usual care settings. Thromb Haemost 2015; 114(4): 676-684.

[7] Beschluss vom 07.05.2015 zu Simoctocog alfa sowie Beschluss vom 03.07.2014 zu Turoctocog alfa.

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003964/WC500198642.pdf

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2016).

Behandlungsdauer:

Behandlungsdauer bei Patienten mit schwerer Hämophilie (Prophylaxe):[8]

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus[9] je Patientengruppe[10]	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Efmoroctocog alfa (Elocta®)	alle 3 bis 5 Tage	kontinuierlich	1	73 - 122
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII				
Simoctocog alfa (Nuwiq®)	alle 2 bis 3 Tage	kontinuierlich	1	122 - 183
Turoctocog alfa (NovoEight®)	alle 2 Tage bzw. 3 x wöchentlich	kontinuierlich	1	156 - 183
Moroctocog alfa (ReFacto AF®)	alle 2 bis 3 Tage	kontinuierlich	1	122 - 183
Octocog alfa	2 bis 3 x wöchentlich	kontinuierlich	1	104 - 156

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

[9] Bei jüngeren Patienten können patientenindividuell kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

[10] Einzelne Patientengruppen werden nur bei abweichendem Behandlungsmodus separat gelistet

(z.B. Kovaltry®)[11]	< 12 Jahre	2 bis 3 x wöchentlich oder alle 2 Tage			104 - 183
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII					
human-plasmatische Präparate (z.B. Optivate®)[12]	alle 2 bis 3 Tage		kontinuierlich	1	122 - 183
	< 6 Jahre	bis zu 3 x wöchentlich	kontinuierlich	1	156

Verbrauch:

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

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

Der Verbrauch wird gemäß der jeweiligen Fachinformationen pro Injektion für die relevanten Altersgruppen (< 6 Jahre, 6 bis unter 12 Jahre, 12 bis unter 18 Jahre und Erwachsene) berechnet. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht eines männlichen Erwachsenen von 84,3 kg[13], entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Für das zugrundeliegende Durchschnittsgewicht (kg) in der jeweiligen männlichen Altersgruppe unter 18 Jahren wurde der Mittelwert der Altersgruppe verwendet: 12 bis unter 18 Jahre: 61,7 kg; 6 bis unter 12 Jahre: 32,4 kg; unter 6 Jahre: 15 kg.

Das Therapieschema gemäß der jeweiligen Fachinformation ist für Efmoroctocog alfa 25 - 65 I. E. und für die Präparate der zweckmäßigen Vergleichstherapie 20 bis 40 I. E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht. Abweichungen gibt es für die Verbrauchsspannen für Patienten unter 12 Jahren für Kovaltry® (20 - 50 I. E. pro kg Körpergewicht 2 bis 3-mal wöchentlich oder alle 2 Tage) und Patienten unter 6 Jahren für Optivate® (17 bis 30 I. E. pro kg Körpergewicht bis 3-mal in der Woche) sowie für Turoctocog alfa für alle Altersgruppen. Im Einzelnen sieht die Fachinformation bei Turoctocog alfa zwei verschiedene Therapieschemata vor (20 bis 40 I. E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht alle 2 Tage oder 20 bis 50 I. E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht 3-mal pro Woche). Bei der Verbrauchsbestimmung wurde das Dosierungsschema mit der größeren Verbrauchsspanne (20 bis 50 I. E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht 3-mal pro Woche) verwendet. Der Verbrauch bei Anwendung des anderen Dosierungsschemas liegt innerhalb der errechneten Verbrauchsspanne. Für Kinder unter 12 Jahren sieht die Fachinformation ebenfalls zwei verschiedene Therapieschemata vor (25 bis 50 I. E. pro kg Körpergewicht alle 2 Tage oder 25 bis 60 I. E. pro kg Körpergewicht 3-mal pro Woche), das Dosierungsschema mit der größeren Verbrauchsspanne wurde zur Verbrauchsbestimmung verwendet.

[11] Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Kosten für Kovaltry®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

[12] Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Kosten für Optivate®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

[13] Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013 [online]. 5. 11.2014 [Zugriff: 24.05.2016]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile

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 Verwurf berücksichtigt werden; folglich wird der Verbrauch pro Injektion abgebildet.

Der Verbrauch an Durchstechflaschen wurde auf der Grundlage des gewichtadjustierten Bedarfs an I. E. Faktor VIII/Injektion packungsgrößenoptimiert gestückelt. So wurde zum Beispiel für einen Erwachsenen mit einem Bedarf an 1 668 I. E./Injektion diese zusammengesetzt aus drei Durchstechflaschen mit jeweils 1 000 I. E.; 500 I. E. und 250 I. E. Faktor VIII.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke [14](I. E./Durchstechfl.)	Empfohlene Dosis pro kg/ KG	Dosierung pro Injektion[15] (I. E.)	Jahresdurchschnittsverbrauch[16] (Durchstechflasche)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Efmoroctocog alfa (Elocta®)	250 500 1 000 1 500 2 000 3 000	25 - 65 I. E.	Erwachsene 2 107,5 - 5 479,5 12 - < 18 Jahre 1 542,5 - 4 010,5 6 - < 12 Jahre 810 - 2 106 < 6 Jahre 375 - 975	146 - 366 146 - 366 73 - 244 73 - 122
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII				
Simoctocog alfa (Nuwiq®)	250 500 1 000 2 000	20 - 40 I. E.	Erwachsene 1 686 - 3 372 12 - < 18 Jahre 1 234 - 2 468 6 - < 12 Jahre 648 - 1 296 < 6 Jahre 300 - 600	366 - 549 244 - 366 244 - 366 122 - 366
Turoctocog alfa (NovoEight®)	250 500 1 000 1 500 2 000 3 000	> 12 Jahre 20 - 50 I. E. < 12 Jahre 25 - 60 I. E.	Erwachsene 1 686 - 4 215 12 - < 18 Jahre 1 234 - 3 085 6 - < 12 Jahre 810 - 1 944	312 - 549 312 - 366 156 - 183 156 - 183

[14] bei allen Wirkstoffen beträgt die Menge pro Packung 1 Durchstechflasche.

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

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

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke [14](I. E./Durchstechfl.)	Empfohlene Dosis pro kg/ KG	Dosierung pro Injektion[15] (I. E.)	Jahresdurchschnittsverbrauch[16] (Durchstechflasche)
			< 6 Jahre 375 - 900	
Moroctocog alfa (ReFacto AF®)	250 500 1 000 2 000 3 000	20 - 40 I. E.	Erwachsene 1 686 - 3 372 12 - < 18 Jahre 1 234 - 2 468 6 - < 12 Jahre 648 - 1 296 < 6 Jahre 300 - 600	366 244 - 366 244 - 366 122 - 366
Octocog alfa (z.B. Kovaltry®)	250 500 1 000 2 000 3 000	> 12 Jahre 20 - 40 I. E. < 12 Jahre 20 - 50 I. E.	Erwachsene 1 686 - 3 372 12 - < 18 Jahre 1 234 - 2 468 6 - < 12 Jahre 648 - 1 620 < 6 Jahre 300 - 750	312 208 - 312 208 - 549 104 - 366
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII				
human-plasmatische Präparate (z.B. Optivate®)	250 500 1 000	20 - 40 I.E	Erwachsene 1 686 - 3 372 12 - < 18 Jahre 1 234 - 2 468 6 - < 12 Jahre 648 - 1 296	366 - 732 244 - 549 244 - 366
		< 6 Jahre 17 - 30 I.E.	< 6 Jahre 255 - 450	156

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Der Vertrieb von Faktor VIII-Präparate 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 und nicht wie in vorangegangenen Beschlüssen auf Basis der Apothekenverkaufspreise. Der Preis des günstigsten Präparates in der entsprechenden Wirkstärke ist angegeben.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (nach Wirkstärke)[17]
Zu bewertendes Arzneimittel	
Efmoroctocog alfa (Elocta®)	401,63 € (250 I. E.) 803,25 € (500 I. E.) 1 606,50 € (1 000 I. E.) 2 409,75 € (1 500 I. E.) 3 213,00 € (2 000 I. E.) 4 819,50 € (3 000 I. E.)
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII	
Simoctocog alfa (Nuwiq®)	260,31 € (250 I. E.) 520,63 € (500 I. E.) 1 041,25 € (1 000 I. E.) 2 082,50 € (2 000 I. E.)
Turoctocog alfa (NovoEight®)	246,93 € (250 I. E.) 493,85 € (500 I. E.) 987,70 € (1 000 I. E.) 1 481,55 € (1 500 I. E.) 1 975,40 € (2 000 I. E.) 2 963,10 € (3 000) I. E.)
Moroctocog (Refacto AF®)	288,58 € (250 I. E.) 577,15 € (500 I. E.) 1 154,30 € (1 000 I. E.) 2 308,60 € (2 000 I. E.)

[17] Die Preise setzen sich aus dem Herstellerabgabepreis zuzüglich der Mehrwertsteuer zusammen.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (nach Wirkstärke)[17]
	3 462,90 € (3 000 I. E.)
Octocog alfa (z.B. Kovaltry®)	326,54 € (250 I. E.) 653,07 € (500 I. E.) 1 306,14 € (1 000 I. E.) 2 612,29 € (2 000 I. E.) 3 918,43 € (3 000 I. E.)
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII	
human-plasmatische Präparate (z.B. Optivate®)	223,13 € (250 I. E.) 446,25 € (500 I. E.) 892,50 € (1 000 I. E.)

Stand Lauer-Taxe: 01.05.2016

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

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

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

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Am 17. Dezember 2015 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO G-BA, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Efmoroctocog alfa beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 18. Dezember 2015 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 Efmoroctocog alfa beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. März 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. April 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. April 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Mai 2016 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 7. Juni 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Dezember 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs-therapie
AG § 35a	3. Mai 2016	Information über eingegangene Stellung-nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Mai 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. Mai 2016 31. Mai 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung-nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juni 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Juni 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Juni 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss

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

Vom 16. Juni 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. Juni 2016 (BAnz AT 29.06.2016 B2), wie folgt zu ändern:

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

Efmoroctocog alfa

Beschluss vom: 16. Juni 2016
In Kraft getreten am: 16. Juni 2016
BAnz AT 29.06.2016 B2

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. November 2015):

Efmoroctocog alfa (Elocta®)[18] ist angezeigt zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).

Elocta® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

ca. 3 190 - 3 590 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungs-behörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Elocta® (Wirkstoff: Efmoroctocog alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. April 2016):
http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003964/WC500198642.pdf

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

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

[18] Fachinformation Elocta® (Efmoroctocog alfa; Stand April 2016).

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten[19]:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient	
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Efmoroctocog alfa (Elocta®)	Erwachsene 12 - < 18 Jahre 6 - < 12 Jahre < 6 Jahre	263 867,99 - 1 077 961,50 € 205 230,74 - 832 970,86 € 117 274,50 - 440 984,86 € 58 637,25 - 195 993,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII		
Simoctocog alfa (Nuwiq®)	Erwachsene 12 - < 18 Jahre 6 - < 12 Jahre < 6 Jahre	222 307,18 - 666 921,54 € 158 790,32 - 476 372,79 € 95 274,68 - 285 824,04 € 63 516,86 - 142 912,02 €
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Erwachsene 12 - < 18 Jahre 6 - < 12 Jahre < 6 Jahre	269 642,88 - 654 845,88 € 192 602,28 - 500 764,68 € 154 081,20 - 308 162,40 € 77 040,60 - 154 081,20 €
Moroctocog alfa (ReFacto AF®)	Erwachsene 12 - < 18 Jahre 6 - < 12 Jahre < 6 Jahre	246 443,66 - 739 329,15 € 176 031,36 - 528 092,25 € 105 619,06 - 316 855,35 € 70 412,30 - 158 428,59 €

[19] Die Preise unterliegen nicht der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV).

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient	
Octocog alfa (z.B. Kovaltry®)[20]	Erwachsene 12 - < 18 Jahre 6 - < 12 Jahre < 6 Jahre	237 718,00 - 713 154,00 € 169 798,72 - 509 396,16 € 101 879,44 - 418 292,25 € 67 919,28 - 179 268,63 €
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII		
humanplasmatische Präparate (z.B. Optivate®)[21]	Erwachsene 12 - < 18 Jahre 6 - < 12 Jahre < 6 Jahre	190 549,36 - 571 646,25 € 136 106,86 - 408 318,75 € 81 664,36 - 244 991,25 € 69 615,00 €

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2016

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 16. Juni 2016 in Kraft.

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

Berlin, den 16. Juni 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

[20] Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Kosten für Kovaltry®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.
[21] Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Kosten für Optivate®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

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

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Dienstag, 12. Juli 2016
BAnz AT 12.07.2016 B4
Seite 1 von 2

Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 16. Juni 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. Juni 2016 (BAnz AT 29.06.2016 B2), wie folgt zu ändern:

I.

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

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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

ca. 3 190 bis 3 590 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 Elocta® (Wirkstoff: Efmoroctocog alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. April 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003964/WC500198642.pdf

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

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

[1] Fachinformation Elocta® (Efmoroctocog alfa; Stand: April 2016).

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten[2]:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient	
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Efmoroctocog alfa (Elocta®)	Erwachsene	263 867,99 – 1 077 961,50 €
	12 – < 18 Jahre	205 230,74 – 832 970,86 €
	6 – < 12 Jahre	117 274,50 – 440 984,86 €
	< 6 Jahre	58 637,25 – 195 993,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII		
Simoctocog alfa (Nuwiq®)	Erwachsene	222 307,18 – 666 921,54 €
	12 – < 18 Jahre	158 790,32 – 476 372,79 €
	6 – < 12 Jahre	95 274,68 – 285 824,04 €
	< 6 Jahre	63 516,86 – 142 912,02 €
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Erwachsene	269 642,88 – 654 845,88 €
	12 – < 18 Jahre	192 602,28 – 500 764,68 €
	6 – < 12 Jahre	154 081,20 – 308 162,40 €
	< 6 Jahre	77 040,60 – 154 081,20 €
Moroctocog alfa (ReFacto AF®)	Erwachsene	246 443,66 – 739 329,15 €
	12 – < 18 Jahre	176 031,36 – 528 092,25 €
	6 – < 12 Jahre	105 619,06 – 316 855,35 €
	< 6 Jahre	70 412,30 – 158 428,59 €
Octocog alfa (z. B. Kovaltry®)[3]	Erwachsene	237 718,00 – 713 154,00 €
	12 – < 18 Jahre	169 798,72 – 509 396,16 €
	6 – < 12 Jahre	101 879,44 – 418 292,25 €
	< 6 Jahre	67 919,28 – 179 268,63 €
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII		
humanplasmatische Präparate (z. B. Optivate®)[4]	Erwachsene	190 549,36 – 571 646,25 €
	12 – < 18 Jahre	136 106,86 – 408 318,75 €
	6 – < 12 Jahre	81 664,36 – 244 991,25 €
	< 6 Jahre	69 615,00 €

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2016

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. Juni 2016 in Kraft.

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

Berlin, den 16. Juni 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

[2] Die Preise unterliegen nicht der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV).
[3] Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Kosten für Kovaltry®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.
[4] Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Kosten für Optivate®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 17. Dezember 2015 ein Dossier zum Wirkstoff Efmoroctocog alfa eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. April 2016 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 "An-zahl 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 Ärztegesellschaften 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.

3. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- Startseite /
- Informationsarchiv /
- (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /
- Efmoroctocog alfa

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung

zur Übersicht

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Efmoroctocog alfa

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Efmoroctocog alfa
- **Handelsname:** Elocta®
- **Therapeutisches Gebiet:** Hämophilie A (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.04.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.04.2016
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-01-01-D-195)

- Modul 1 (366.8 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1296/2016-01-01_Modul1_Efmoroctocog%20alfa.pdf)
- Modul 2 (1.0 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1297/2016-01-01_Modul2_Efmoroctocog%20alfa.pdf)
- Modul 3 (793.4 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1298/2016-01-01_Modul3A_Efmoroctocog%20alfa.pdf)
- Modul 4 (4.9 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1299/2016-01-01_Modul4A_Efmoroctocog%20alfa.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (774.8 kB, PDF) (https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1301/2016-03-30_Informationen-zVT_Efmoroctocog-alfa.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Efmoroctocog alfa (Elocta®)

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

Stand der Information: Dezember 2015

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.04.2016 veröffentlicht:

- Nutzenbewertung IQWiG (254.9 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1300/2016-03-29_Nutzenbewertung-IQWiG_Efmoroctocog-alfa.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.04.2016
- Mündliche Anhörung: 09.05.2016

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V (https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word (155.5 kB, Word)
  (http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnlIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten

maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften 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 **22.04.2016** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/ (https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Efmoroctocog%20alfa%20-%202016-01-01-D-195) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Efmoroctocog alfa - 2016-01-01-D-195*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 09.05.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.05.2016 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juni 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

4. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 09.05.2016 um 15:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 02.05.2015

Ablauf

1) Allgemeine Aspekte

2) Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]

3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens

4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen

5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

6) Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

[1] Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs)

5. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Swedish Orphan Biovitrum GmbH	22.04.2016
Octapharma GmbH	13.04.2016
CSL Behring GmbH	15.04.2016
Bayer Vital GmbH	20.04.2016
Baxalta Deutschland GmbH	21.04.2016
Novo Nordisk Pharma GmbH	21.04.2016
Berufsverbandes der Deutschen Hämostaseologen e.V.	21.04.2016
Biotest AG	22.04.2016
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.04.2016
Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung & Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	22.04.2016

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
Swedish Orphan Biovitrum GmbH						
Schröder, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Försterling, Fr.	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Trilling, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Zucca, Hr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Octapharma GmbH						
Fliegner, Hr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Feddern, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
CSL Behring GmbH						
Schuster, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Averwerser, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bayer Vital GmbH						
Kunze, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dintsios, Hr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Baxalta Deutschland GmbH						
Hruschka, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Reichert, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novo Nordisk Pharma GmbH						
Bassus, Hr. Dr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Biotest AG						
Barlozek, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Becker, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung						
Klamroth, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Wörmann, Hr. Prof.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Datum	22.04.2016
Stellungnahme zu	Efmoroctocog alfa/ELOCTA®
Stellungnahme von	Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gegenstand der Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Efmoroctocog alfa/ELOCTA® gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Die Nutzenbewertung wurde am 01.04.2016 auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) veröffentlicht. Das IQWiG kommt in der Nutzenbewertung von Efmoroctocog alfa/ELOCTA® zusammenfassend zu dem Schluss, dass es „*keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Efmoroctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt*“ und „*der Zusatznutzen von Efmoroctocog alfa als nicht belegt gilt*“ (1, 2). Die *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (nachfolgend Sobi genannt) stimmt der Bewertung des IQWiG zum indirekten Vergleich zu, kann die methodischen Anmerkungen nachvollziehen und folgt dieser größtenteils (1). Sobi kommt jedoch in der Gesamtschau zu einer anderen Einschätzung des Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa. Sobi sieht in Abweichung zur Bewertung des IQWiG insgesamt für Efmoroctocog alfa ***einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen*** gegeben. Sobi möchte daher zu verschiedenen allgemeinen und spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung von Efmoroctocog alfa/ELOCTA® Stellung beziehen und die abweichende Einschätzung zum Zusatznutzen darstellen.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Stellungnahme von Sobi adressiert insbesondere nachfolgend aufgelistete Aspekte der Nutzenbewertung: <u>Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten</u> 1. Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Nutzenbewertung 2. Efmoroctocog alfa 2.1. Wirkmechanismus 2.2. Pharmakokinetik 2.3. Wirksamkeit und Sicherheit 3. Weitere Daten zu Efmoroctocog alfa 3.1. Weitere Daten der Extensionsstudie (neuer Datenschnitt) 3.2. Weitere Daten zur Versorgungsrealität - RWE USA 3.3. Eradikation von Hemmkörpern unter Efmoroctocog alfa 4. Weitere Studien zur Wirksamkeit von Efmoroctocog alfa 5. Zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa 6. Im Dossier präsentierte Studiendaten zu Efmoroctocog alfa <u>Stellungnahme zu spezifischen Aspekten</u> 7. Daten und Einwände zur Kostendarstellung	

Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Nutzenbewertung von Efmoroctocog alfa	
In der Nutzenbewertung von Efmoroctocog alfa/ELOCTA® gemäß § 35 a SGB V durch das IQWiG, veröffentlicht am 01.04.2016, kommt das IQWiG zusammenfassend zu dem Schluss, dass es „*keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Efmoroctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt*“ und „*der Zusatznutzen von Efmoroctocog alfa als nicht belegt gilt*“ (1).	Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Efmoroctocog alfa ist gemäß Zulassung indiziert zur Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor-VIII-Mangel). Die Hämophilie A als angeborene Störung der Blutgerinnung wird X-chromosomal rezessiv vererbt und betrifft fast ausschließlich Männer. Mit 80 % ist sie die häufigste genetisch bedingte Blutgerinnungsstörung (3). Als zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) in der Indikation Hämophilie A kommen laut G-BA rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor-VIII-Präparate in Betracht.	Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von xyz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung sowie der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.
Efmoroctocog alfa, ein rekombinantes humanes Blutgerinnungsfaktor VIII Fc-Fusionsprotein, ist die erste langwirksame Faktor-VIII-Therapie, die durch die verlängerte Halbwertszeit des Faktor VIII zum einen eine erhöhte Protektion bei weniger Injektionen und zum anderen eine individualisierte Therapie ermöglichen kann (2, 4-6) (Abschnitt 2). Pharmakokinetische Daten aus beiden pivotalen Studien zeigen, dass die Halbwertszeit von Efmoroctocog alfa erheblich im Vergleich zu herkömmlichen Faktor-VIII-Konzentraten verlängert ist. Des Weiteren kann Efmoroctocog alfa, mit der gleichen Dosis, länger zur Erhaltung des Faktor VIII Niveaus oberhalb eines kritischen Talspiegels, im Vergleich zu bestehenden konventionellen Therapien, beitragen. Dies wurde im vorgelegten Dossier gezeigt (2).	Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Efmoroctocog alfa wie folgt bewertet: Für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII-Mangel) ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Begründung: Der pharmazeutische Unternehmer benennt im Dossier rekombinante und aus humanem Plasma hergestellte Präparate als zweckmäßige Vergleichstherapie. Zum Nachweis des Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa wird jedoch ausschließlich ein nicht adjustierter historischer

Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Efmoroctocog alfa hat im Vergleich zu anderen in der Indikation zugelassenen Arzneimitteln einen validen Mehrwert bezüglich der Blutungsrate, der Injektionsfrequenz sowie des Faktor-VIII-Verbrauchs und stellt damit eine Innovation dar (2, 4-6) (Abschnitt 2). In beiden pivotalen Studien 997HA301 (A-LONG) und 8HA02PED (Kids A-LONG) gingen die annualisierten Blutungsraten signifikant zurück, während die Faktorverbräuche dem der Vortherapie mit konventionellem rekombinantem Faktor VIII entsprachen. Des Weiteren konnte für einen Großteil der behandelten Patienten das prophylaktische Dosierungsintervall gegenüber der vorherigen konventionellen Therapie erweitert werden (bei A-LONG 98,8 %; bei Kids A-LONG 74,2 %). In der ASPIRE-Studie werden die meisten Patienten weiterhin nach dem Therapieschema der klinischen Studien behandelt. Zum Beispiel konnten nach dem ersten Datenschnitt der ASPIRE-Studie (06.01.2014) 120 von 128 Patienten, die zuvor auf einer prophylaktischen Therapie in der Studie A-LONG waren, ihre Dosierungsfrequenz beibehalten oder verlängern; und 108 von 128 Patienten bekommen eine niedrigere oder identische Dosis wie in den pivotalen Studien A-LONG und Kids A-LONG. Dabei wurden die annualisierten Blutungsraten entweder gehalten oder weiter reduziert. Bei Teilnehmern, die aus A-LONG kommend in die ASPIRE Studie eingeschlossen wurden, sind 38,9 %, 22,2 % und 23,5 % der Studienteilnehmer, die die individualisierte, wöchentliche und modifizierte Prophylaxe erhalten, weiterhin blutungsfrei. Bei Teilnehmern die aus der Kids A-LONG Studie kamen, sind 59,3 % und 50,0 % der Studienteilnehmer, die eine individualisierte und eine modifizierte Prophylaxe erhalten, unverändert blutungsfrei.	Vergleich für die prophylaktische Behandlung gegenüber rekombinanten Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparaten vorgelegt. Direkte Vergleichsstudien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen nicht vor. Für den indirekten historischen Vergleich wird ein Studienpool von insgesamt acht Studien identifiziert. Dabei beschränkt sich der pharmazeutische Unternehmer hinsichtlich der relevanten Patientenpopulation nur auf Studien mit vorbehandelten Patienten im Alter von 12 bis 65 Jahren mit schwerer oder moderat schwerer Hämophilie A und hinsichtlich der Intervention auf Studien, die die Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A betrachten. Das Anwendungsgebiet von Efmoroctocog alfa ist jedoch weder hinsichtlich der Altersgruppe, der Vorbehandlung oder des Schweregrades der Hämophilie noch auf die Prophylaxe von Blutungen eingeschränkt, sodass bereits aufgrund der Auswahlkriterien für die relevanten Studien davon auszugehen ist, dass der identifizierte Studienpool nicht vollständig ist. So liegen beispielsweise Ergebnisse zu Kindern unter 12 Jahren sowohl für Efmoroctocog alfa als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie vor, die aufgrund dieser Auswahlkriterien nicht erfasst wurden. Ebenso können so auch keine Daten für eine anlassbezogene Behandlung identifiziert werden. Es fehlt zudem eine systematische Recherche in Studienregistern zur Informationsbeschaffung für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weiterhin traten Mängel hinsichtlich der Selektion der relevanten Studien auf. Mehrere Referenzen sowohl zu Efmoroctocog alfa als auch zu rekombinanten Faktor VIII-Präparaten wurden nicht berücksichtigt, trotz Zutreffens aller zuvor vom pharmazeutischen Unternehmer festgelegten Einschlusskriterien. So wurde für Efmoroctocog alfa die Extensionsstu-

Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der zweite Datenschnitt der ASPIRE Studie (08.12.2014) bestätigt weiterhin die niedrigen annualisierten Blutungsraten bei verlängerten Dosierungsintervallen unter Prophylaxe-Therapie sowie die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Efmoroctocog alfa bei Kindern, Jugendlichen oder Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A in (Abschnitt 3). Weitere im Rahmen der Stellungnahme nachgereichte Daten zur Extensionsstudie 8HA01EXT (ASPIRE) und *Real World Evidence* (RWE)-Daten unterstreichen diesen Mehrwert von Efmoroctocog alfa zusätzlich (7, 8). Präklinische Daten geben des Weiteren einen Hinweis darauf, dass Efmoroctocog alfa eine geringere Immunogenität besitzt und damit ein selteneres Auftreten von Hemmkörpern zur Folge haben könnte (9, 10). Die im Rahmen der Stellungnahme nachgereichten Daten zur Eradikation von Hemmkörpern unterstützen diese Ergebnisse (5, 6) (Abschnitt 3). Zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa bei der Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor-VIII-Mangel) wurden im vorgelegten Dossier u. a. Daten der zulassungsrelevanten klinischen Studien A-LONG, Kids A-LONG und ASPIRE gezeigt, welche aus Sicht von Sobi berücksichtigt werden sollten (2) (Abschnitt 6).	die 8HA01EXT ausgeschlossen und für rekombinante Faktor VIII-Präparate beispielsweise die potenziell relevante Studien SPINART[22], die POTTER[23] und Parra Lopez 2015[24]. Darüber hinaus betrachtet der pharmazeutische Unternehmer nur die Endpunkte „annualisierte Blutungsepisoden“ und „Verbrauch an Faktor VIII-Präparaten“. Für die Nutzenbewertung sind grundsätzlich alle verfügbaren Ergebnisse aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse heranzuziehen. Gemäß den Anforderungen an das Dossier (Kapitel 5 § 9 Absatz 6 VerfO) sind vom pharmazeutischen Unternehmer alle verfügbaren Ergebnisse von klinischen Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu übermitteln. Die Dossiervorlage für Modul 4 (Kapitel 5 Anlage II Modul 4 Abschnitt 4.2.3 Informationsbeschaffung i.V.m Abschnitt 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung - weitere Untersuchungen) sieht entsprechend eine Recherche auch für weitere Untersuchungen vor, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet werden soll. Dies gilt sowohl für die bibliographische Recherche (Abschnitt 4.2.3.2) als auch für die Suche in Studienregistern (Abschnitt 4.2.3.3). Die im Rahmen der systematischen Recherche zur Informationsbeschaffung angeführte bibliografische Recherche zu Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie die Studienselektion sind nicht

[22] Manco-Johnson et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). J Thromb Haemost 2013; 11(6): 1119-1127.

[23] Tagliaferri et al. Benefits of prophylaxis versus on-demand treatment in adolescents and adults with severe haemophilia A: the POTTER study. Thromb Haemost 2015; 114(1): 35-45

[24] Parra Lopez et al. Prospective surveillance study of haemophilia A patients switching from moroctocog alfa or other factor VIII products to moroctocog alfa albumin-free cell culture (AF-CC) in usual care settings. Thromb Haemost 2015; 114(4): 676-684.

Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In der Studie A-LONG wurden in einem offenen Studiendesign verschiedene Therapieregime bei erwachsenen Patienten miteinander verglichen, während in der Studie Kids A-LONG zwischen Patienten unterschieden wurde, die jünger als sechs Jahre bzw. zwischen sechs und zwölf Jahren alt waren. Die Studie ASPIRE dient der Überprüfung der langfristigen Sicherheit von Efmoroctocog alfa und war zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht abgeschlossen (2). Bei den zulassungsrelevanten klinischen Studien, handelt es sich um nicht randomisierte, nicht vergleichende multizentrische Interventionsstudien (2, 11-28). Sobi ist bewusst, dass die Daten der Zulassungsstudien aus formal methodischen Gründen nicht berücksichtigt werden. Dennoch können die Zulassungsstudien eindeutig den therapeutische Mehrwert von Efmoroctocog alfa belegen. In Abwesenheit direkt vergleichender Studien wurden im Dossier, unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz, für einen validen Nachweis zum Zusatznutzen von Efmoroctocog alfa, weitere Unterlagen herangezogen. Daher stützen sich die Aussagen zum Zusatznutzen u. a. auf die im Dossier unter „*Weitere Untersuchungen*“ dargestellten Ergebnisse eines indirekten Vergleiches (2). Vom IQWiG wurde dieses Vorgehen von Sobi grundsätzlich akzeptiert. Gemäß Nutzenbewertung sei der Zusatznutzen von Efmoroctocog alfa dennoch nicht belegt. Das IQWiG begründet dies zusammenfassend durch folgende Aspekte zur direkten und indirekten Evidenz:	geeignet, einen vollständigen Studienpool sicherzustellen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommene Bewertung der Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beruht damit auf einer unvollständigen Datenlage, welche damit nicht der bestverfügbaren Evidenz entspricht. Die im Rahmen der inhaltlichen Prüfung des Dossiers festgestellte Unvollständigkeit der Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie steht einer Bewertungen der vom pharmazeutischen Unternehmer dargelegten Daten entgegen, stellt jedoch nicht die vom Unterausschuss Arzneimittel am 9. Dezember festgestellte formale Vollständigkeit des Dossiers in Frage (siehe 5. Kapitel §11 Abs.2 Satz 4 VerfO G-BA). Fazit: Der pharmazeutische Unternehmer legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa vor. Der G-BA betrachtet die dargelegten Ergebnisse insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Zusatznutzen von Efmoroctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten zu können. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
„Der pU legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Aus seiner Informationsbeschaffung identifizierte der pU keine randomisierte oder nicht randomisierte direkt vergleichende Studie zum Vergleich von Efmoroctocog alfa mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weder zur Prophylaxe noch zur anlassbezogenen Behandlung.“ *„Aufgrund des Fehlens vergleichender Studien führt der pU einen nicht adjustierten historischen Vergleich zur Ableitung des Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch, allerdings nur zur prophylaktischen Behandlung. Der Studienpool des pU zum Nachweis des Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa umfasst insgesamt 8 Studien, 1* Studie *zu Efmoroctocog alfa und 7 Studien zur Vergleichstherapie“ (1).* Nach Überprüfung aller Angaben zum indirekten Vergleich kann Sobi die methodischen Anmerkungen des IQWiG nachvollziehen und diesen folgen. Des Weiteren schreibt das IQWiG in seiner am 01.04.2016 veröffentlichen Pressemitteilung unter dem Punkt „*Angaben unzureichend für Nutzenbewertung*“ […] „*Zudem sind die Daten inadäquat*“ (29). Der Nutzen von Efmoroctocog alfa für die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII Mangel) bei allen Altersstufen ist bereits durch die Zulassung von ELOCTA® durch die *European Medicines Agency* (EMA) geprüft und bestätigt (30, 31).	

Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Sobi möchte betonen, dass sich diese Bewertung auf die Daten des indirekten Vergleiches bezieht. Aus Sicht von Sobi kann die Aussage in der Pressemitteilung leicht missverstanden werden. Auf die Daten der zulassungsrelevanten Studien A-LONG, Kids A-LONG und ASPIRE wurde in der Nutzenbewertung nicht eingegangen, lediglich der indirekte Vergleich wurde vom IQWiG methodisch bewertet (1). Es sollte aus Sicht von Sobi Folgendes im Kontext der Nutzenbewertung und Stellungnahme Berücksichtigung finden. Gemäß den Empfehlungen der Zulassungsbehörden sind klinische Studien zur Indikation Hämophilie A anders als Studien zu typischen „Volkskrankheiten“ zu beurteilen. Die Zulassungsbedingungen entsprechen nicht den derzeitig geltenden Bedingungen zum Nachweis eines Zusatznutzens gemäß § 35 a Absatz 1 SGB V (32). Das Zulassungsverfahren der EMA und die Guideline der EMA „*Clinical Investigation of recombinant and Plasma-derived Factor-VIII-Products*“ weicht wesentlich von den derzeit in Deutschland geltenden Kriterien zum Nachweis eines Zusatznutzens ab (33, 34). Es wird an dieser Stelle ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Zulassungsstudien gemäß der geltenden EMA-*Guideline* durchgeführt wurden. Die Planung des Studienprogramms hat lange vor Inkrafttreten des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) (1. Januar 2011) begonnen. Zum damaligen Zeitpunkt war nicht absehbar, in welcher Art und Weise sich das Nutzenbewertungsverfahren in Deutschland ändert und welche Anforderungen für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens erforderlich sein werden.	

Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die zulassungsrelevanten Studien entsprechen in vollstem Umfang - bezüglich Studienplanung, -design, erhobenen Endpunkten, deren Operationalisierung und Validität - allen Anforderungen der EMA an Zulassungsstudien in der Indikation Hämophilie A. Vergleichende klinische Studien sind explizit nicht gefordert. Vor dem Hintergrund der Seltenheit der Indikation und der bestehenden Evidenzanforderungen stellen die Zulassungsstudien für den Wirkstoff Efmoroctocog alfa aus Sicht von Sobi eine valide Evidenzbasis dar (Abschnitt 6). Der therapeutische Bedarf, der durch Efmoroctocog alfa gedeckt werden kann, wird darüber hinaus mit den im Rahmen der Stellungnahme nachgereichten Daten zur Pharmakokinetik, weiteren Daten der Extensionsstudie, Daten zur Versorgungsrealität sowie zur Eradikation von Hemmkörpern unter Efmoroctocog alfa erneut betont (2, 7, 8) (Abschnitt 3). Sobi bittet um deren Berücksichtigung als auch um die Berücksichtigung der Daten und Einwände zur Kostendarstellung, die zur fristgerechten Einreichung des Dossiers noch nicht vorlagen, beziehungsweise aufgrund der Kritik des IQWiG korrigiert und nachgereicht wurden. Sobi bittet den G-BA, diese Angaben auch bei der abschließenden Bewertung zu berücksichtigen (4-8, 35) (Abschnitt 2 bis 7). Die Daten vervollständigen die bereits im Dossier beschriebenen Resultate zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa bei der Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten aller Altersstufen mit Hämophilie A (angeborenem Faktor-VIII-Mangel) (2).	

Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Efmoroctocog alfa ist die erste langwirksame Faktor-VIII-Therapie, die durch die verlängerte Halbwertszeit des Faktor VIII eine erhöhte Protektion bei weniger Injektionen und einer individualisierten Therapie gegenüber den verfügbaren konventionellen Produkten ermöglichen kann. Des Weiteren führt Efmoroctocog alfa mit der gleichen Dosis dazu, dass der Faktor-VIII-Spiegel deutlich länger über der kritischen Schwelle von 1 % bleibt und die Patienten damit besser vor Blutungen schützt als bestehende konventionelle Therapien (36). Dass ein erhöhtes Blutungsrisiko im Falle eines Plasmaspiegels unterhalb von einem Prozent besteht, ist belegt (36). Efmoroctocog alfa trägt bei vorbehandelten Patienten zur Therapie*sicherheit* und zur Verbesserung der *Morbidität* bei. Zudem verbessert Efmoroctocog alfa durch die verringerte Applikationsfrequenz spürbar die *Lebensqualität* der Patienten. In diesem Kontext kommt Sobi in der Gesamtschau zu einer anderen Einschätzung des Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa. Sobi sieht insgesamt ***einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Efmoroctocog alfa.*** Die aufgeführten Aspekte werden in den folgenden Abschnitten näher beschrieben und die Bewertung des IQWiG aus Sicht von Sobi kommentiert.	

Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2. Efmoroctocog alfa	
2.1. Wirkmechanismus	
Efmoroctocog alfa ist zur Behandlung der Hämophilie A indiziert, die bei schwerer Ausprägung spontane oder traumatische Blutungen in den Gelenken, Weichteilen, Muskeln und inneren Organen der betroffenen Patienten verursachen kann, welche oft zu chronischen Gelenkerkrankungen sowie lebensbedrohlichen Blutungen führen können (37, 38). Die Behandlung der Hämophilie A beinhaltet eine Faktor-VIII-Substitutionstherapietherapie (3). Dabei wird für Patienten mit schwerer Hämophilie A die prophylaktische Behandlung als die optimale Standardtherapie angesehen. Episodische oder Bedarfsbehandlung wird in der Regel nach einer akuten Blutung empfohlen (37). Nach Meinung führender Hämophiliebehandler ist es notwendig einen kontinuierlichen Talspiegel von 1 % Faktor-VIII-Basisaktivität zu halten, um einen Mindestschutz zu gewährleisten (36). Diese Empfehlung wird durch die Erkenntnis gestützt, dass im Zeitraum mit einer Faktor-VIII-Aktivität unter 1 % die Durchbruchsblutungsraten erhöht sind. Doch selbst hohe Dosen können bei einer Prophylaxe-Therapie mit einem Faktor-VIII-Präparat Gelenkschäden meist nicht verhindern (39). Gelenkschäden sowie intrakranielle Komplikationen in der Hämophilie sind immer noch keine Seltenheit, da unter anderem mit den gängigen Halbwertszeiten herkömmlicher Faktor-VIII-Präparate und den zugelassenen Dosierungsintervallen Patienten schnell kritischen Talspiegel erreichen können und somit nicht ausreichend geschützt sind (39).	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Die Verpflichtung eines pharmazeutischen Unternehmers für die Zulassung eines Arzneimittels dessen Qualität, therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachzuweisen, setzt nicht den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der in der GKV-Versorgung etablierten The-rapie voraus. Sinn und Zweck der Bewertung eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff ist es, den therapeutischen Wert eines neuen Arzneimittels im Verhältnis zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermitteln.

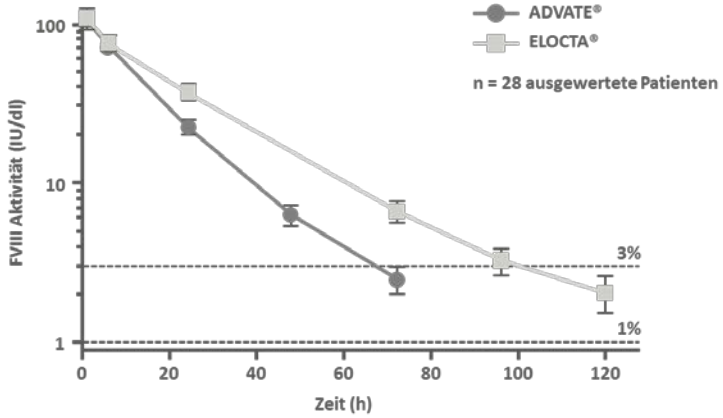
Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mit Efmoroctocog alfa, einem rekombinanten humanen Blutgerinnungsfaktor VIII Fc-Fusionsprotein, steht erstmals die First-in-Class Therapie zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A zur Verfügung. Die Zulassung durch die Europäische Kommission erfolgte am 19.11. 2015. Efmoroctocog alfa ist ein vollständig rekombinantes Fusionsprotein mit verlängerter Halbwertszeit. Es besteht aus dem B-Domänen-deletierten rekombinanten humanen Gerinnungsfaktor VIII und der kovalent daran gebundenen Fc-Domäne des humanen Immunglobulins G1. Die Fc-Domäne des humanen Immunglobulins G1 bindet an den neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn). Dieser Rezeptor wird lebenslang exprimiert und ist Teil eines natürlichen Mechanismus, bei dem Immunglobuline vor einem lysosomalen Abbau geschützt werden und wieder in den Blutkreislauf zurückgeführt werden können, was zu einer verlängerten Plasmahalbwertszeit führt. Efmoroctocog alfa bindet an den neonatalen Fc-Rezeptor und nutzt dadurch denselben natürlichen Mechanismus, um den lysosomalen Abbau zu verzögern und eine längere Plasmahalbwertszeit als für den endogenen Faktor VIII zu ermöglichen. Das Fc-Fusionsprotein ist vollständig abbaubar und führt zu keinen Akkumulierungen im Organismus. Efmoroctocog alfa wird in einer humanen Zelllinie hergestellt und ist somit frei von nicht-humanen Glykanstrukturen. Diese Strukturen kommen in rekombinanten Gerinnungsfaktor-Präparten vor, die aus Tierzelllinien produziert, stammen. Nicht-humane Glykanstrukturen werden mit vermehrter Immunogenität in Verbindung gebracht.	

Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Efmoroctocog alfa wurden in zwei multinationalen, unverblindeten Zulassungsstudien untersucht: eine Phase-III-Studie bei vorbehandelten Patienten ≥ 12 Jahre mit schwerer Hämophilie A, die A-LONG Studie (16) und eine pädiatrische Phase III-Studie (vorbehandelten Patienten < 12 Jahre), die Kids A-LONG Studie (21). Die in beiden Phase-III-Studien eingeschlossene Population war eine repräsentative globale Stichprobe über verschiedene Altersgruppen von vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A.	
2.2. Pharmakokinetik	
Pharmakokinetische Daten aus beiden pivotalen Studien A-LONG (16) und die Kids A-LONG Studie (21) zeigen, dass die Halbwertszeit von Efmoroctocog alfa um das 1,5-fache im direkten Vergleich zu herkömmlichen FVIII Konzentraten verlängert ist. Wie bei jedem anderen Faktor-Konzentrat, ist die Halbwertszeit von Efmoroctocog alfa altersabhängig und bei Kindern kürzer als bei Erwachsenen. In der Studie A-LONG wurden für 28 Studienteilnehmer die pharmakokinetischen Daten für Efmoroctocog alfa (rFVIIIFc) mit Daten für rFVIII (Octocog alfa; ADVATE®) verglichen (16). Im Rahmen dieser Subgruppenanalyse konnte gezeigt werden, dass es einen 1,53-fachen Anstieg (53 % Anstieg, p-Wert < 0,001) der mittleren Halbwertszeit für Efmoroctocog alfa im Vergleich zu ADVATE® (18,97 vs. 12,43 Stunden) kam (Abbildung A). Populations-Pharmakokinetische Simulationen auf der Grundlage der klinischen Studiendaten für Efmoroctocog alfa und ADVATE® zeigen, dass ein durchschnittlicher erwachsener Patient mit Hämophilie A eine deutlich verlängerte Halbwertszeit unter Efmoroctocog alfa aufweist.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

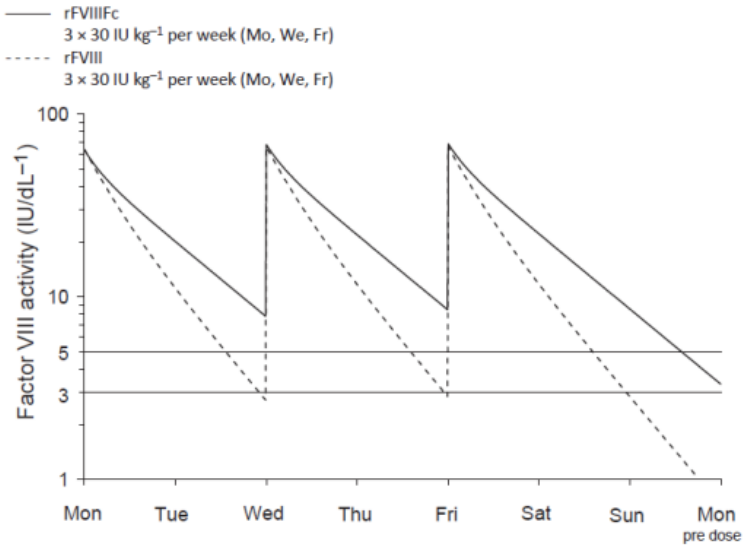
Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Demnach kann ein Patient signifikant länger mit Efmoroctocog alfa von protektiven Talspiegeln von 1 bis 3 % gegenüber ADVATE® profitieren, und dies auch mit weniger Injektionen und/oder geringerem Faktorverbrauch. **Abbildung A: Mittlere FVIII Aktivität für ELOCTA® und ADVATE® 50 I.E./kg i.v. Injektion (n=28); Mahlangu et *al*. 2014 (16).**  Abbildungslegende: dl: Deziliter; I.E.: internationale Einheiten; kg: Kilogramm; i.v.: intravenös	

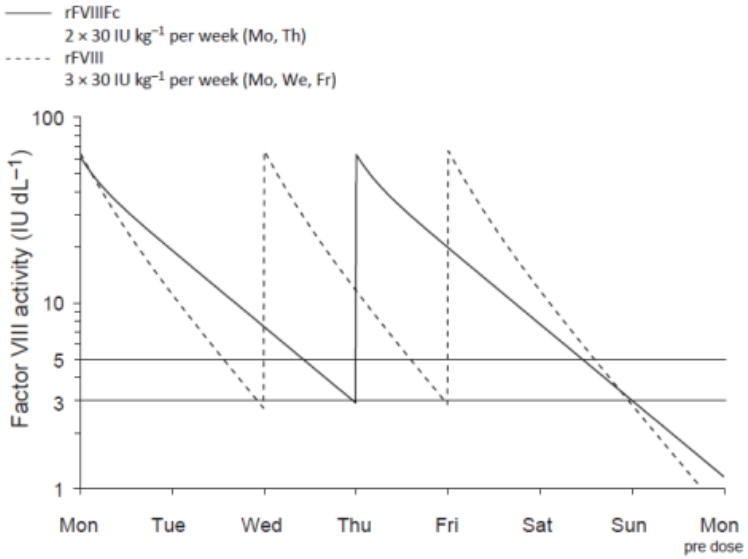
Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In einer pharmakokinetischen Modellierung von Plasmaprofilen unter Efmoroctocog alfa im longitudinalen direkten Vergleich zu Octocog alfa konnte, bedingt durch die niedrigere *Clearance* von Efmoroctocog alfa, die Möglichkeit einer höheren Protektion bei gleichzeitig reduzierter Applikationshäufigkeit demonstriert werden (4). Diese pharmakokinetische Simulation wurde auf der Basis von Patientendaten aus der Phase 1/2a Studie 998HA101 und der Studie A-LONG durchgeführt. Bei gleicher Dosierung und gleicher Applikationsfrequenz sind die Talspiegel unter Efmoroctocog alfa deutlich höher und die Zeit unter 1 I.E./dL, 3 I.E./dL und 5 I.E./dL Faktor VIII geringer (**Abbildung B**). Bei gleicher Dosierung und geringerer Applikationsfrequenz, damit im Ergebniss um 30% geringerer Wochendosis, zeigen sich vergleichbare Talspiegel sowie eine vergleichbare Zeit unter 1 I.E./dL, 3 I.E./dL und 5 I.E./dL Faktor VIII (Abbildung C) Im Detail zeigt die Simulation, dass bei gleicher wöchentlicher Gesamtdosis (90 I.E./kg pro Woche; Efmoroctocog alfa 2 x 45 I.E./dL und Octocog alfa 3 x 30 I.E./dL) und reduzierter Applikationshäufigkeit höhere Talspiegel und eine geringere Zeit unter einem Faktor VIII Spiegel von 1 I.E./dL, 3 I.E./dL und 5 I.E./dL mit Efmoroctocog alfa im Vergleich zu Octocog alfa erzielt werden konnten (Abbildung D).	

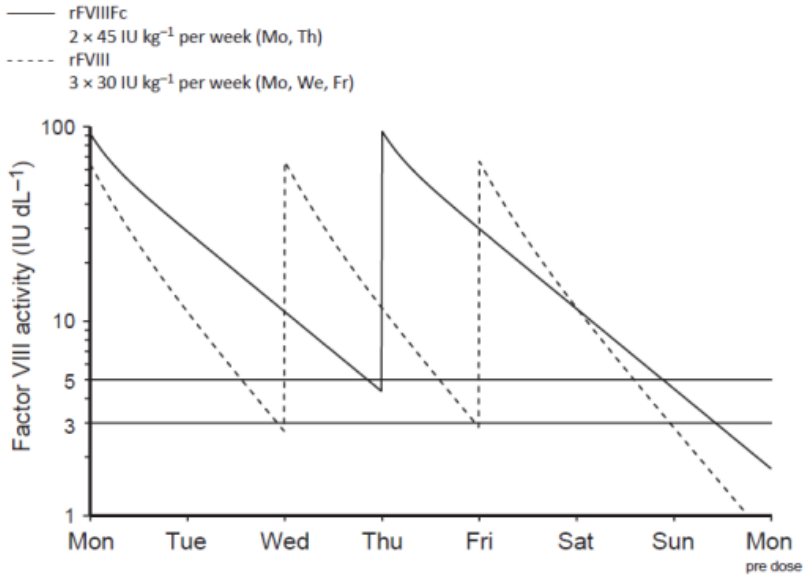
Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abbildung B  Abbildungslegende (4):	

Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Pharmakokinetische Simulation der Plasmaprofile von Efmoroctocog alfa (rFVIIIFc) und Octocog alfa (rFVIII) zur Illustration von Unterschieden in Plasmaspiegeln in einem heranwachsenden oder erwachsenen Patienten mit Hämophilie A, welcher von einer Prophylaxe mit rFVIII zu einer Prophylaxe mit rFVIIIFc wechselt. Patienten mit typischen pharmakokinetischen Parametern für Efmoroctocog alfa (rFVIIIFc) und Octocog alfa (rFVIII) sowie einem Körpergewicht von 73 kg wurden für die Simulation zugrunde gelegt. dL: Deziliter; Fr: Friday; IU: International units; kg: Kilogramm; Mo: Monday; rFVIII: Octocog alfa; rFVIIIFc: Efmoroctocog alfa; Th: Thursday; We: Wednesday **Abbildung C**  Abbildungslegende (4):	

Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Pharmakokinetische Simulation der Plasmaprofile von Efmoroctocog alfa (rFVIIIFc) und Octocog alfa (rFVIII) zur Illustration von Unterschieden in Plasmaspiegeln in einem heranwachsenden oder erwachsenen Patienten mit Hämophilie A, welcher von einer Prophylaxe mit rFVIII zu einer Prophylaxe mit rFVIIIFc wechselt. Patienten mit typischen pharmakokinetischen Parametern für Efmoroctocog alfa (rFVIIIFc) und Octocog alfa (rFVIII) sowie einem Körpergewicht von 73 kg wurden für die Simulation zugrunde gelegt. dL: Deziliter; Fr: Friday; IU: International units; kg: Kilogramm; Mo: Monday; rFVIII: Octocog alfa; rFVIIIFc: Efmoroctocog alfa; Th: Thursday; We: Wednesday **Abbildung D**  	

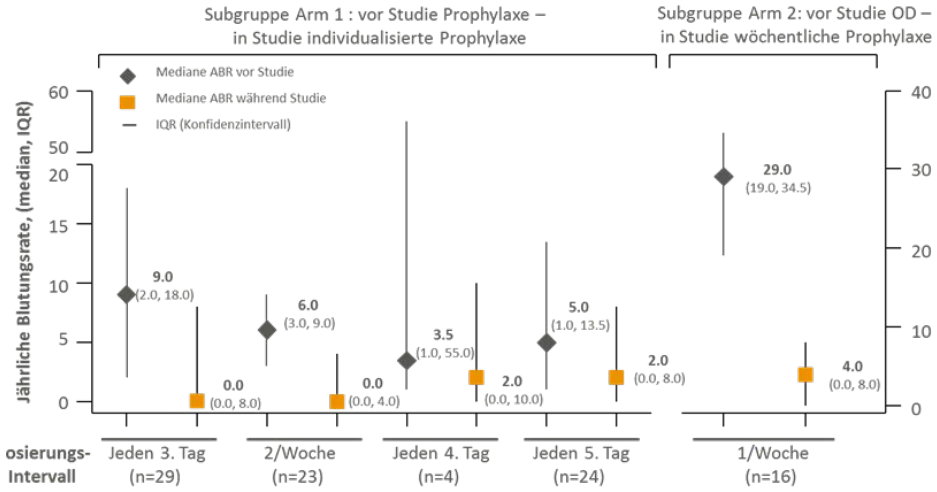
Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abbildungslegende (4): Pharmakokinetische Simulation der Plasmaprofile von Efmoroctocog alfa (rFVIIIFc) und Octocog alfa (rFVIII) zur Illustration von Unterschieden in Plasmaspiegeln in einem heranwachsenden oder erwachsenen Patienten mit Hämophilie A, welcher von einer Prophylaxe mit rFVIII zu einer Prophylaxe mit rFVIIIFc wechselt. Patienten mit typischen pharmakokinetischen Parametern für Efmoroctocog alfa (rFVIIIFc) und Octocog alfa (rFVIII) sowie einem Körpergewicht von 73 kg wurden für die Simulation zugrunde gelegt. dL: Deziliter; Fr: Friday; IU: International units; kg: Kilogramm; Mo: Monday; rFVIII: Octocog alfa; rFVIIIFc: Efmoroctocog alfa; Th: Thursday; We: Wednesday	
2.3. Wirksamkeit und Sicherheit	
A-LONG (997HA301) A-LONG als eine der beiden pivotalen Studien ist eine multinationale unverblindete Studie, die die Sicherheit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Efmoroctocog alfa bei vorbehandelten Patienten im Alter ≥ 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A evaluierte (16). Insgesamt wurden 165 vorbehandelte männliche Patienten (12 bis 65 Jahre alt) mit schwerer Hämophilie A aus 60 Studienzentren in 19 Ländern in die Studie eingeschlossen und in drei Arme verteilt. Patienten, die vor dem Einschluss in die Studie ein prophylaktisches Behandlungsregime erhalten hatten, wurden dem individualisierten Prophylaxe-Arm zugeordnet (Arm 1). Patienten, die vor dem Studieneinschluss eine Bedarfsbehandlung erhalten hatten, konnten entweder dem individualisierten Prophylaxe-Arm 1 zugeteilt werden oder wurden per Randomisierung der wöchentlichen Prophylaxe (Arm 2) bzw. der Bedarfsbehandlung (Arm 3) zugeteilt.	Die Verpflichtung eines pharmazeutischen Unternehmers für die Zulassung eines Arzneimittels dessen Qualität, therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachzuweisen, setzt nicht den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der in der GKV-Versorgung etablierten The-rapie voraus. Sinn und Zweck der Bewertung eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff ist es, den therapeutischen Wert eines neuen Arzneimittels im Verhältnis zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermitteln.

Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studienteilnehmer sowohl mit individueller Prophylaxe (Arm 1) als auch wöchentlichem (Arm 2) Therapieregime profitierten von einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktionen der annualisierten Blutungsraten (ABR) in Vergleich zu bedarfsbehandelte Patienten (Arm 3). Bei 117 Patienten in der individualisierten Prophylaxe betrug das mediane Dosierungsintervall 3,5 Tage. Die mediane wöchentliche Gesamtdosis lag bei 77,9 I.E./kg (Abbildung E). Die medianen annualisierten Blutungsepisoden im individualisierten Prophylaxe-Arm betrugen 1,6, bei Patienten im wöchentlichen Prophylaxe-Arm 3,6 und 33,6 bei Patienten im Bedarfsbehandlungs-Arm. Bei 45,3 % der Patienten unter individualisierter Prophylaxe und 17,4 % der Patienten unter wöchentlicher Prophylaxe traten keine Blutungsepisoden auf. Eine weitere Subanalyse der A-LONG-Studie zeigte, dass Patienten, die von einer Prophylaxe-Therapie mit konventionellem rekombinanten Faktor VIII zu Efmoroctocog alfa zur gleichen wöchentlichen Dosis konvertierten, ihre annualisierte Blutungsrate (P<0,001) und Injektionsfrequenz reduzieren konnten (17). **Abbildung E: Vergleich der medianen annualisierten Blutungsepisoden vor und während der A-LONG Studie (17)**	

Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 Die Ergebnisse lassen vermuten, dass Patienten trotz verlängerter Injektionsintervalle mit Efmoroctocog alfa eine verlässlichere und optimierte Protektion verglichen mit anderen Therapien besitzen. Mittels Efmoroctocog alfa konnten von den 757 beobachteten Blutungsereignissen therapeutisch 87,3 % mit einer Injektion und insgesamt 97,8 % mit zwei oder weniger Injektionen kontrolliert werden. Die mediane Dosis pro Injektion zur Behandlung einer Blutungsepisode betrug 27,4 I.E./kg. Die mediane Gesamtdosis zur Behandlung einer Blutungsepisode betrug 31,3 I.E./kg im individualisierten und wöchentlichen Prophylaxe-Arm bzw. 27,4 I.E./kg im Arm mit Bedarfsbehandlung.	

Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In der perioperativen Behandlung (chirurgische Prophylaxe) erhielten die meisten Patienten (95,7 %) eine präoperative Einzeldosis zur Aufrechterhaltung der Hämostase während des Eingriffs. Die mediane Dosis pro Injektion zur Erhaltung der Hämostase während des Eingriffs betrug 58,3 I.E./kg. Am Tag des operativen Eingriffs erhielten die meisten Patienten eine zweite Injektion. Die Gesamtdosis am Tag des Eingriffs reichte von 50,8 bis 126,6 I.E./kg. **Kids A-LONG (8HA02PED)** In der multizentrischen nicht-verblindeten Kids A-LONG Studie mit vorbehandelten pädiatrischen Patienten < 12 Jahren und schwerer Hämophilie A wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Efmoroctocog alfa erhoben (21). Insgesamt erhielten 69 Studienteilnehmer eine Behandlung bestehend aus einer zweimal wöchentlichen Prophylaxe. Die annualisierten Blutungsepisoden waren mit einem Median von 2,0 niedrig und stabil; für Patienten, die für mindestens 24 Wochen in der Studie verblieben, wurde in den letzten drei Monaten gar ein Median von 0,0 erzielt. Mit Efmoroctocog alfa konnten 93 % der Blutungen mit ein bis zwei Injektionen kontrollieren. Die hämostatische Antwort wurde für alle sieben Operationen während der pädiatrischen Studie (es wurden keine großen Operationen durchgeführt) für ausgezeichnet oder gut befunden.	

Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kein Patient entwickelte einen Hemmkörper während dieser Studie (primärer Endpunkt der Studie), und kein einzelner Patient musste die Behandlung mit Efmoroctocog alfa aufgrund eines unerwünschten Ereignisses einstellen. Da die Phase-III-Studien eine umfassende pharmakokinetische Bewertung mit Probennahme bei allen Patienten beinhaltete, ist eine robuste Datenbank für die pharmakokinetische-Charakterisierung und Optimierung des Dosierungsregimes vorhanden. Diese Prädiktionen bieten wichtige Informationen, die den Ärzten bei Therapieanpassungen unter Efmoroctocog alfa helfen können. Die Phase-III-Studienpopulation war bezüglich der Größe ausreichend, um eine umfassende Bewertung der Sicherheit von Efmoroctocog alfa durchzuführen. Die 233 behandelten Patienten erhielten unterschiedliche Dosierungsregime. Die Exposition und Bewertungen sind adäquat, um das Risiko der Hemmkörperentwicklung und häufiger unerwünschter Ereignisse in Studien vor der Zulassung zu beurteilen. Es kann von einer hohen Sicherheit von Efmoroctocog alfa ausgegangen werden. Die schwerwiegendste Komplikation in Bezug auf die Therapie bei Hämophilie A Patienten ist die Entwicklung von Hemmkörpern. Hemmkörper sind eine potentielle Komplikation von Faktor-Substitutionstherapien bei Hämophilie A, die bei 25 % bis 30 % aller Patienten mit schwerer Hämophilie A (typisch innerhalb von 50 Einzeldosen) auftreten (40, 41): Die Konversion zu Efmoroctocog alfa wurde gut vertragen. Es wurden keine Fälle thrombotischer Ereignisse, schwerer allergischer Reaktionen oder zu Hemmkörperentwicklungen in den pivotalen Studien berichtet. Mit Hilfe des Lebensqualitätsfragebogen Haem-A-QoL konnten Verbesserungen in den Bereichen körperliche Gesundheit, Wohlbefinden, Arbeit und Schule unter den Probanden festgestellt werden, die vor Studienbeginn noch Bedarfstherapie erhielten und während der Studie zu einer prophylaktischen Behandlung übergingen.	

Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3. Weitere Daten zu Efmoroctocog alfa	
3.1. Weitere Daten der Extensionsstudie (neuer Datenschnitt)	
Die im Dossier dargelegten Zwischenergebnisse der Studie ASPIRE bestätigen die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Efmoroctocog alfa bei Erwachsenen und Kindern, die bereits in den Studien A-LONG und Kids A-LONG gezeigt werden konnten (2, 11-28). Nachfolgend werden Daten aus dem zweiten Datenschnitt (Cut-off: 08.12.2014) der Studie ASPIRE dargelegt. Der zweite Datenschnitt zeigt, dass für 65,3 % der gesamten Population, die von der Studie A-LONG in die Studie ASPIRE überging, eine mediane kumulierte Behandlungsdauer von mehr als 3 Jahren unter Efmoroctocog alfa vorlag (8). Die mediane kumulierte Behandlungsdauer von Patienten, die über die Studie Kids A-LONG in die Studie ASPIRE eingeschlossen wurden, lag zum zweiten Datenschnitt bei mehr als 95 Wochen (7). Der aktuelle Datenschnitt der Studie ASPIRE bestätigt weiterhin die niedrige Anzahl annualisierter Blutungsepisoden unter verlängerten Dosierungsintervallen bei Prophylaxe-Therapie sowie die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Efmoroctocog alfa, unabhängig vom Alter, bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (Tabelle A bis Tabelle D). Insgesamt zeigten 36 Patienten (33,3 %), die älter als 12 Jahre waren, keine Blutungsepisoden unter individualisierter Prophylaxe (Tabelle A). Von den Patienten, die jünger als 6 Jahre alt waren, erfuhren 27,6 % der Patienten keine Blutungsepisoden unter der individualisierten Prophylaxe.	Die Verpflichtung eines pharmazeutischen Unternehmers für die Zulassung eines Arzneimittels dessen Qualität, therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachzuweisen, setzt nicht den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der in der GKV-Versorgung etablierten The-rapie voraus. Sinn und Zweck der Bewertung eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff ist es, den therapeutischen Wert eines neuen Arzneimittels im Verhältnis zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermitteln.

Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

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

Unter den Patienten, die zwischen 6 und 12 Jahren alt waren, traten bei 23,3 % keine Blutungsepisoden unter individualisierter Prophylaxe auf (Tabelle B). Bei den Patienten, die älter als 12 Jahre waren, konnten 89,3 % der Blutungsepisoden mit einer und 96,4 % der Episoden mit einer oder zwei Injektionen behandelt werden (Tabelle C).

Es konnten bei den Patienten, die jünger als 6 Jahre alt waren, 96,1 % der Episoden mit einer oder zwei Injektionen beendet werden (Tabelle D). Unter den Patienten, die zwischen 6 und 12 Jahren alt waren, wurden 91,8 % der Episoden mit zwei oder weniger Injektionen behandelt (Tabelle D).

Patienten aus der Studie A-LONG (8).

Tabelle A: Zusammenfassung der annualisierten Blutungsepisoden bei Patienten mit „Efficacy Period“ (Patienten ≥ 12 Jahre)

Treatment group[b]	Individualised prophylaxis (N = 108)	Weekly prophylaxis (N = 28)	Modified prophylaxis (N = 19)	Episodic treatment (N = 13)
ABR, median (IQR)				
Overall	0.8 (0.0–2.7)	2.1 (0.5–4.8)	3.6 (1.2–8.1)[c]	19.1 (12.4–30.5)
Spontaneous	0.0 (0.0–0.8)	1.2 (0.0–2.4)	1.6 (0.0–4.7)	14.6 (10.9–16.4)
Traumatic	0.2 (0.0–1.3)	0.4 (0.0–1.3)	0.6 (0.0–3.0)	1.4 (0.0–5.0)
Joint	0.4 (0.0–1.7)	1.6 (0.4–3.3)	1.6 (0.0–6.9)	13.1 (5.0–27.0)

[a]The efficacy period reflects the sum of all intervals of time during which subjects were treated with rFVIIIFc according to the treatment regimens of the study, excluding major and minor surgical/ rehabilitation periods.
[b]Subjects could change treatment groups at any point in ASPIRE; thus, subjects could be represented in >1 treatment group.
[c]The median overall ABR increased in the modified prophylaxis group from the first to the second ASPIRE interim data cut (2.0 and 3.6, respectively); however, the mean overall ABR remained similar (5.1 vs 5.4, respectively). This discrepancy may be due to the small number of subjects in the modified prophylaxis group as of the first (n = 17) and second (n = 19) interim data cuts.

Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

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

Patienten aus der Studie Kids A-LONG (7).

Tabelle B: Zusammenfassung der annualisierten Blutungsepisoden bei Patienten mit „Efficacy Period“ (Patienten < 12 Jahre)

Treatment group	n	ABR, median (IQR)		
		Overall	Spontaneous	Traumatic
Individualised prophylaxis				
<6 years cohort	29	1.46 (0.00–2.41)	0.95 (0.00–1.46)	0.00 (0.00–0.98)
6 to <12 years cohort	30	1.34 (0.66–3.57)	0.00 (0.00–0.72)	0.80 (0.00–2.68)

[a]The efficacy period reflects the sum of all intervals of time during which subjects were treated with rFVIIIFc according to the treatment regimens of the study, excluding major and minor surgical/rehabilitation periods.
[b]For the 2 paediatric subjects in the modified prophylaxis group, the overall, spontaneous, and traumatic ABRs were 4.09, 3.07, and 1.02, respectively (<6 years of age; n = 1), and 1.01, 0.00, and 1.01, respectively (6 to <12 years of age; n = 1).

Tabelle C: Zusammenfassung Behandlung der Blutungsepisoden (Patienten ≥ 12 Jahre)

Treatment group	Number of bleeding episodes, n	Percentage of bleeding episodes controlled with		Average dose per injection, IU/kg, median (IQR)[a]
		1 injection	1 or 2 injections	
Individualised prophylaxis (N = 108)	420	83.3	94.3	47.3 (28.0–51.6)
Weekly prophylaxis (N = 28)	208	91.8	98.1	33.7 (28.9–51.1)
Modified prophylaxis (N = 19)	219	85.8	95.0	34.2 (30.9–41.3)
Episodic treatment (N = 13)	334	97.6	99.1	26.8 (25.0–31.3)

[a]Average dose per injection to treat a bleeding episode may have been lower among subjects receiving episodic treatment because these subjects are more likely to live in resource-constrained countries that utilise less FVIII product to control bleeding.

Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

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

Tabelle D: Zusammenfassung Behandlung der Blutungsepisoden (Patienten < 12 Jahre)

Treatment group	Number of bleeding episodes, n	Percentage of bleeding episodes controlled with		Average dose per injection, IU/kg, median (IQR)
		1 injection	1 or 2 injections	
Individualised prophylaxis				
<6 years cohort	77	81.8	96.1	43.29 (28.41–58.82)
6 to <12 years cohort	85	74.1	91.8	48.31 (32.22–55.00)

Bei keinem der Patienten wurden Hemmkörper nachgewiesen. Im Detail wurden für diese Studienpopulation typische Nebenwirkungen aufgezeichnet. Unter den Patienten, die älter als 12 Jahre waren, erlebten 82,7 % mehr als ein unerwünschtes Ereignis unter der Studienmedikation. Die nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehenden häufigsten Nebenwirkungen waren mit 20,7 % eine Nasopharyngitis und mit 11,3 % eine Infektion der oberen Atemwege sowie mit 10,0 % eine Arthralgie. Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen könnten, dokumentiert (8). Unter den Patienten, die jünger als 12 Jahre waren, wurden keine unerwünschten oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse aufgezeichnet, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen (7).

Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Sobi möchte hervorheben, dass in der Gesamtschau die Ergebnisse der zweiten Interimsanalyse die Sicherheit und Wirksamkeit von Efmoroctocog alfa in allen Altersstufen in beeindruckender Weise bestätigen. Sobi möchte dabei vor allem die geringe Anzahl an Blutungsepisoden unter der individualisierten und wöchentlichen Prophylaxe und die hervorragende Verträglichkeit von Efmoroctocog alfa hervorheben (7, 8)	
3.2. Weitere Daten zur Versorgungsrealität - RWE USA	
In den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) ist Efmoroctocog alfa unter dem Handelsnamen Eloctate® bereits seit Juni 2014 zugelassen und wird dort vom pharmazeutischen Unternehmen Biogen, dem Entwicklungspartner Sobi's vertrieben (42). Efmoroctocog alfa erhielt in den USA im Rahmen der Zulassung die Orphan Drug Designation von der Food and Drug Administration (FDA). Diese Entscheidung berief sich auf die erheblichen Mehrwerte, die mit den Zulassungsstudien und Interimsergebnissen der zu dem Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen relevanten Studien belegt werden konnten. Um diesen Mehrwert auch über die pivotalen Studien sowie die Extensionsstudie hinaus beurteilen zu können, hat Biogen verfügbare Daten aus der Versorgungsrealität seit Zulassung Eloctate's® bis April 2016 herangezogen. Hierfür konnten einzelne Patientencharakteristika, Verordnungen sowie die Injektionsintervalle für 889 Patienten mit Verordnungsdaten von US Specialty Pharmacy Providern ausgewertet werden. Die am häufigsten verordnete Dosisfrequenz für Efmoroctocog alfa war alle 4 Tage oder länger (45 %). Insgesamt benötigten 80 % aller Patienten 2 oder weniger Injektionen die Woche.	Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Die Verpflichtung eines pharmazeutischen Unternehmers für die Zulassung eines Arzneimittels dessen Qualität, therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachzuweisen, setzt nicht den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der in der GKV-Versorgung etablierten The-rapie voraus. Sinn und Zweck der Bewertung eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff ist es, den therapeutischen Wert eines neuen Arzneimittels im Verhältnis zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermitteln.

Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Vergleich hierzu wurden die verfügbaren Daten der aktuell auf Octocog alfa (Advate®) eingestellten Patienten in den USA für den selbigen Zeitraum evaluiert (N=1.649). Aus den Berechnungen ließ sich ableiten, dass 80 % aller Patienten, die mit Advate® therapiert wurden mindestens drei oder mehr Injektionen benötigten. Insgesamt trat in 28 % der Fall auf, dass es mindestens vier oder mehr Injektionen die Woche bedurfte. Der wöchentliche Verbrauch an Efmoroctocog alfa bei prophylaktischer Therapie bei Patienten, die alle 3 bis 5 Tage eine Injektion benötigen, ist im Median vergleichbar mit den in den pivotalen Studien sowie in der Extensionsstudie ermittelten wöchentlichen Verbräuchen pro Kilogramm Körpergewicht. Obwohl diese Daten keinem adjustierten Vergleich entstammen und somit gewiss limitierend zu betrachten sind, lässt sich auch in der Versorgungsrealität der bereits in den Phase-III-Studien identifizierte erhebliche Mehrwert erkennen, auch wenn dieser noch nicht quantifiziert werden kann.	
3.3. Eradikation von Hemmkörpern unter Efmoroctocog alfa	
Die Verträglichkeit von Efmoroctocog alfa ist hervorragend. Unerwünschte Nebenwirkungen während der gesamten Therapie mit Efmoroctocog alfa sind vergleichbar mit denen anderer rekombinanter Faktor VIII Produkte. Präklinische Daten geben jedoch einen Hinweis darauf, dass Efmoroctocog alfa eine geringere Immunogenität besitzt und damit ein selteneres Auftreten von Hemmkörpern zur Folge haben könnte (9, 10).	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Entwicklung von Hemmkörpern gegen den substituierten Faktor VIII ist die schwerwiegendste Komplikation in der Therapie der Hämophilie A (33, 43, 44). Sie tritt bei ca. 20 bis 30 % der Patienten auf und führt zu reduzierter oder fehlender Wirksamkeit der Therapie. Nach der Ausbildung von Hemmkörpern kann es zu Einschränkungen in verschiedenen Lebensbereichen der Hämophilie A Patienten kommen, die mit einer Einschränkung ihrer Lebensqualität, Einschränkungen in der Therapie und einer Verschlechterung der Therapiesicherheit einhergehen. Die Hemmkörperbildung geht mit dem Risiko von unkontrollierbaren Blutungen sowie Invalidität und vorzeitigem Tod einher (45, 46). Klinisch zeigen sich im Detail persistierende Blutungen trotz Substitutionstherapie, neu auftretende Blutungen unter Prophylaxe sowie geringe Faktor-VIII-Spiegel und eine verkürzte Halbwertszeit des Faktor VIII, die so unter der Behandlung nicht erwartet werden (38). Es äußert sich eine Blutungssymptomatik, wie bei Hämophilie-Patienten, die keine Behandlung erhalten (47). Zur Vermeidung von Blutungen ist eine prophylaktische Therapie bei Patienten mit Hemmkörpern nur eingeschränkt möglich. Es besteht daher ein kontinuierliches Blutungsrisiko (38). Zur Stillung von akuten Blutungen bei Kindern und Erwachsenen können die Substitution hoher Dosen des Faktor VIII von bis zu 10.000 I.E. mehrmals täglich notwendig sein (43), um die Hemmkörper zu neutralisieren und freien Faktor VIII im Plasma zu garantieren (43). In den zulassungsrelevanten Studien A-LONG, Kids A-LONG und ASPIRE trat kein Hemmkörper auf. Dieses unterstreicht nochmals die Therapiesicherheit von Efmoroctocog alfa.	

Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

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

Neueste Berichte zeigen, dass Efmoroctocog alfa erfolgreich zur Immuntoleranztherapie bei drei Kindern und einem Heranwachsenden angewendet wurde (5, 6). Diese Patienten waren bereits mit herkömmlichen Faktor-VIII-Präparaten erfolglos vorbehandelt. Während der Immuntoleranztherapie mit Efmoroctocog alfa erhielten zwei der Kinder jeden zweiten Tag und ein Kind (Pt. 2) dreimal wöchentlich Efmoroctocog alfa (Tabelle E). Bei diesem Kind (Pt. 2) zeigte eine initiale Immuntoleranztherapie mit der täglichen Gabe eines rekombinanten Faktor VIII Präparates keinen Erfolg.

Die Zeit bis zum Erreichen eines Hemmkörperspiegels < 0,6 Bethesda-Einheiten (BE) mit 4 bis 12 Wochen bei allen Patienten war signifikant geringer im Vergleich zu einer Therapie mit einem herkömmlichen rekombinanten Faktor VIII Präparat (Tabelle E).

Für die Therapie mit rekombinanten bzw. humanplasmatischen Faktor VIII Präparaten werden Behandlungsdauern von 10,6 Monate bei hoher Dosierung (200 I.E./kg täglich) bis 15,5 Monate bei niedriger Dosierung (3 x 50 I.E./kg pro Woche) berichtet (48).

Der Fallbericht eines 15 Jahre alten Patienten mit schwerer Hämophilie A und hohen Hemmkörpertitern bestätigt die erfolgreiche Hemmkörpereradikation mit einer dreimal wöchentlichen Gabe von Efmoroctocog alfa im Rahmen einer Immuntoleranztherapie (6).

Tabelle E: Immuntoleranztherapie mit Efmoroctocog alfa in Patienten mit Hemmkörpern (5).

Patient (Pt)	Hemophilia Severity	F8 Gene Mutation	Age at Anti-FVIII Detection	Peak Anti-FVIII Titer	Initial ITI Dose	Time to Anti-FVIII = 0	Current Anti-FVIII
1	<0.01 IU/ml	Intron 22 inversion	13 months	32 B.U.	200 IU/kg QOD	12 weeks	0 B.U.

Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

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

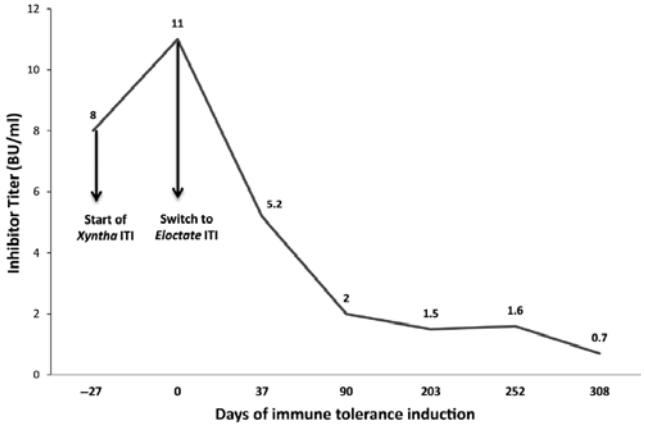
2	< 0.01 IU/ml	Exon 18 non-sense variant	9 months	422 B.U.	200 IU/kg 3x/week	4 weeks	0 B.U.
3	<0.01 IU/ml	Not available	10 years	16 B.U.	100 IU/kg QOD	11 weeks	0 B.U.

BU: Bethesda units; FVIII: Faktor VIII; IU: International units (internationale Einheiten); kg: Kilogramm; ml: Milliliter; QOD: jeden zweiten Tag

Der Patient erhielt vor Entwicklung der Hemmkörper eine prophylaktische Therapie mit einem herkömmlichen rekombinanten Faktor VIII Präparat. Die Immuntoleranztherapie wurde bei diesem Patienten mit niedrig dosiertem rFVIII (50 I.E./kg; Xyntha®) begonnen (Abbildung F).

Die Gabe erfolgte dreimal wöchentlich. Nach Einwilligung der Eltern wurde die Therapie auf Efmoroctocog alfa (50 I.E./kg; dreimal pro Woche) umgestellt. Unter der Behandlung mit Efmoroctocog alfa konnte eine stetige und ungewöhnlich schnelle Abnahme an Hemmkörpern verzeichnet werden (**Fehler! Ungültiger Eigenverweis auf Textmarke.**).

Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abbildung F: Hemmkörpertiter während der Immuntoleranztherapie  Abbildungslegende (6): Hemmkörpertiter während der Immuntoleranztherapie. BU: Bethesda units, ITI: Immuntoleranztherapie (Immune Tolerance Induction) Insgesamt könnte aus Sicht von Sobi ein hohes therapeutisches Potential in der Verwendung von Efmoroctocog alfa in niedrigen Dosen, einer geringeren Dosierungsfrequenz und einer ungewöhnliche schnellen Eradikation von Hemmkörpern, im Vergleich zu einer üblichen Immuntoleranztherapie, liegen.	

Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
4. Weitere Studien zur Wirksamkeit von Efmoroctocog alfa	
Sobi widmet sich in bereits geplanten und in baldiger Umsetzung befindlichen Studien der weiteren Evaluation und Quantifizierung die Wirksamkeit sowie des medizinischen Mehrwerts von Efmoroctocog alfa. Zwei Studien sollen bereits in diesem Jahr bzw. in 2017 beginnen. In der *Hemophilia Inhibitor Prevention* (INHIBIT) Studie, die im März 2017 startet, wird die Entwicklung von Hemmkörpern bei Kindern mit schwerer Hämophile unter einer wöchentlichen Prophylaxe, wobei die Behandlung vor der ersten Blutung begonnen wird, untersucht (49). Sollten sich diese sehr außergewöhnlichen und sehr vielversprechend Ergebnisse in weiteren Fällen und Studien bestätigen, würde nicht nur die schwerste Nebenwirkung einer Faktor-VIII-Therapie schneller und erfolgreicher therapiert werden können, sondern zudem dieses Therapieergebnis mit erheblich reduziertem Faktorverbrauch erreicht werden. Des Weiteren ist für Ende 2016 der Start der Europäischen multizentrischen prospektiven Beobachtungsstudie A-SURE (24-month prospective, multicentre, non-interventional study to evaluate the effectiveness of Elocta compared to conventional factor products in the prophylactic treatment of patients with haemophilia A) geplant (50). Das primäre Ziel der A-SURE Studie ist die Wirksamkeit von Efmoroctocog alfa im Vergleich zu konventionellen Faktor VIII Präparaten zu evaluieren. Hierfür ist ein prospektiver Beobachtungszeitraum von 24 Monaten vorgesehen. Insgesamt sollen 350 Studienteilnehmer eingeschlossen werden, wovon 175 Teilnehmer Efmoroctocog alfa und 175 Teilnehmer weiterhin eine Prophylaxe-Therapie mit einem konventionellen Faktor VIII Produkt erhalten werden.	Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die primären Endpunkte der A-SURE Studie sind: • Annualisierte Blutungsraten (gesamt, Gelenke und Zielgelenke) • Annualisierte Injektionsfrequenz • Annualisierter Faktorverbrauch (I.E./kg). Als sekundäre Endpunkte werden unter anderem die Lebensqualität sowie gesundheitsökonomische Parameter erhoben. Die finalen Ergebnisse der A-SURE Studie werden für das letzte Quartal 2020 erwartet.	

Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
5. Zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa	
Der medizinische Zusatznutzen wird gemäß des § 3 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerfO als ein Nutzen nach Absatz 1 definiert, der qualitativ oder quantitativ höher ist als der Nutzen, den die ZVT aufweist (51). Als ZVT für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A kommen laut Vorgabe des G-BA rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor VIII Präparate in Betracht. Die Ergebnisse der klinischen Studien und des durchgeführten nicht adjustierten indirekten Vergleiches sind, gemäß 5. Kapitel der VerfO § 5 Absatz 6, als Unterlagen der Evidenzstufe IV (Fallserien und nicht vergleichende Studien) zu bewerten (51). Insgesamt weisen die vorliegenden Studien und die klinischen Erfahrungen mit Efmoroctocog alfa bei der Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII Mangel), gemäß der Zulassung in den USA auf ein günstiges Risikoprofil und eine deutlich bessere Wirksamkeit in der Indikation hin. Die in der Stellungnahme gezeigten Daten zu Efmoroctocog alfa, zu der Extensionsstudie, zur Versorgungsrealität, zur Eradikation von Hemmkörpern und aus weiteren Studien zur Wirksamkeit bestätigen dieses. Auf Basis der pivotalen Studien und der vorgelegten Daten im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme sieht Sobi in Abweichung zur Bewertung des IQWiG insgesamt für Efmoroctocog alfa einen ***Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.***	Es wird auf die Kommentierung der einleitenden Zusammenfassung auf S. 34 ff. verwiesen.

Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
6. Im Dossier präsentierte Studiendaten zu Efmoroctocog alfa	
Bei den zulassungsrelevanten, eingeschlossenen und im Dossier beschriebenen klinischen Studien A-LONG, Kids A-LONG und ASPIRE handelt es sich um nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien (2, 11-28). Dadurch ist der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens mittels Ergebnissen von Studien höchster Evidenzstufe nach den Vorgaben des IQWiG unmöglich. Aus Sicht von Sobi muss bei der Bewertung der Evidenzhierarchie die Epidemiologie des Krankheitsbildes und der Stand der klinischen Forschung berücksichtigt werden. Eine höhere Aussagekraft der Nachweise und damit auch Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen bei einem häufigen, gut erforschten Erkrankungsbild erfordert eine stärkere Datenbasis als in Indikationen wie der Hämophilie A. Für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens sind gemäß Verfahrensordnung (VerfO), § 35 a Absatz 1 SGB V vorrangig randomisierte, verblindete, kontrollierte direkte Vergleichsstudien gegenüber der ZVT zu berücksichtigen (51). Gemäß VerfO, § 5, Abs. 3 kann der Nachweis eines Zusatznutzens indikationsspezifisch [...] auf der Grundlage von Unterlagen zum Nutzen des Arzneimittels in den zugelassenen Anwendungsgebieten auf Basis der arzneimittelrechtlichen Zulassung […] und der Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin erfolgen (51). Ferner sollte im *Kontext der Zulassung berücksichtigt werden, dass eine Balance zwischen Patientennutzen, regulatorischen Anforderungen und auch ökonomischem Interessen geschaffen werden muss.* Die Anforderungen des AMG und des SGB V sind keineswegs kongruent (52, 53). Gemäß den Empfehlungen der Zulassungsbehörden sind klinische Studien in der Indikation Hämophilie A anders als Studien zu typischen „Volkskrankheiten“ zu beurteilen.	Es wird auf die Kommentierung der einleitenden Zusammenfassung auf S. 34 ff. verwiesen.

Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das Zulassungsverfahren der EMA und die *Guideline* der EMA „*Clinical Investigation of recombinant and Plasma-derived Factor-VIII-Products*“ weichen von den geltenden Kriterien zum Nachweis eines Zusatznutzens ab (32-34). Die Guideline der EMA „*Clinical Investigation of recombinant and Plasma-derived Factor-VIII-Products*“ steht nicht nur im Einklang mit der *Guideline* der EMA „*Guideline on clinical Trials on small Populations*“, sondern sie ist dort explizit als Grundlage für die Konzeption von Zulassungsstudien im Sonderfall der Faktor VIII Substitutionstherapie genannt. Nicht in jedem Fall könnten randomisierte kontrollierte Studien verlangt werden, je nach Epidemiologie des Krankheitsbildes und Stand der klinischen Forschung müsse im Einzelfall abgewogen werden (54). Die Zulassungsstudien zu Efmoroctocog alfa entsprechen in vollstem Umfang - bezüglich Studienplanung, -design, erhobener Endpunkte, deren Operationalisierung und Validität allen Anforderungen der EMA. Die Planung (vor 2010) hat zudem lange vor Inkrafttreten des AMNOG (1. Januar 2011) begonnen und konnte die derzeitigen Anforderungen für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens nicht berücksichtigen. Die im Dossier gezeigten Ergebnisse werden gemäß 5. Kapitel der VerfO § 5 Absatz 6 als Unterlagen der Evidenzstufe IV bewertet (51). Innerhalb dieser Evidenzkategorie können die eingeschlossenen Studien daher anhand nachfolgender Kriterien zur Beurteilung der Qualität von nicht vergleichenden Studien bewertet werden: • Die Endpunkterheber waren verblindet. • Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. • Die Auswertung erfolgte auf Basis des *Full Analysis Sets* (FAS) bzw. des *Safety Sets* (SAS).	

Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Studienteilnehmer in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten. Es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen. • Das Studienprotokoll und der Studienbericht stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse der Endpunkte überein. • Der Methoden- und Ergebnisteil der Studien A-LONG, Kids A-LONG und ASPIRE zeigen hinsichtlich Fallzahlplanung und tatsächlicher Fallzahl keine relevanten Abweichungen. • Es kann demnach von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. • Die Beschreibung der Methodik der Analyse der Endpunkte in den Studienprotokollen, Studienberichten und statistischen Analyseplänen sind transparent. • Zur Datenauswertung wurden adäquate statistische Verfahren verwendet. • Die Methodik der Interimsanalyse der Studie ASPIRE wurde exakt beschrieben. • Der Cut-off der Interimsanalyse war klar definiert und wurde eingehalten. Alle im vorliegenden Dossier ausgewerteten Endpunkte sind nach Überzeugung von Sobi patientenrelevant (2). Die Blutungsepisoden und die körperliche Aktivität der Patienten nehmen eine zentrale Stellung ein. Die Anzahl der annualisierten Blutungsepisoden korreliert dabei in hohem Maße mit dem Auftreten von hämophilen Arthropathien (39).	

Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Anzahl der Blutungsepisoden in den vorangegangenen zwölf Monaten, konnte während der Studien, unabhängig vom vorangegangenen prophylaktischen Therapieregime für jede Behandlungs- bzw. Altersgruppe, unter Efmoroctocog alfa deutlich reduziert werden (2, 11-28). Es konnte eine nachhaltige Verbesserung der Lebensqualität durch eine Verbesserung des Haemo-QoL *Total Score*, Haem-A-QoL *Total Score* und CHO-KLAT *Total Score* nachgewiesen werden (2). In Bezug auf die Sicherheit von Efmoroctocog alfa konnten während der Studien keine Ereignisse wahrgenommen werden, die auf einen höheren Schaden dieser Intervention gegenüber anderen, bisher verfügbaren, schließen lassen (2). Zudem ist die Verträglichkeit der Substanz hervorragend. Efmoroctocog alfa führt mit der gleichen Dosis dazu, dass der Faktor VIII Spiegel deutlich länger über der kritischen Schwelle von 1 % bleibt und die Patienten damit besser vor Blutungen geschützt sind als bestehende konventionelle Therapien (36). Die Nachweise und deren Aussagekraft untermauern somit die Beanspruchung ***eines Anhaltspunktes auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzens für Efmoroctocog alfa*** in der Indikation Hämophilie A.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	
	1. Daten und Einwände zur Kostendarstellung	
	Bei der Darstellung der Kosten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bemängelt das IQWiG, dass die Kosten für Simoctocog alfa anhand der Lauer-Taxe und der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) nicht nachvollziehbar sind. Das IQWiG hat daher die Jahrestherapiekosten neu berechnet und wie folgt beziffert: • **64.870,49 €** bis **146.801,76 €** (Alter unter 6 Jahre), • **97.867,84 €** bis **290.230,87 €** (Alter 6 bis unter 12 Jahre), • **161.614,11 €** bis **477.583,64 €** (Alter 12 bis unter 18 Jahre) sowie • **226.484,60 €** bis **670.508,78 €** (Erwachsene) pro Patient und Jahr. Sobi stimmt der Berechnung durch das IQWiG zu. Des Weiteren weist das IQWiG darauf hin, dass für die anderen Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Angaben zu den Jahrestherapiekosten in der Größenordnung plausibel und nachvollziehbar sind.	Für die Herleitung der Jahrestherapiekosten wird auf die Tragenden Gründe und den Beschluss verwiesen. <u>Kosten der Arzneimittel:</u>

Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	
	Für die humanplasmatischen Präparate ergibt sich gem. IQWiG jedoch eine geringere Untergrenze der Jahrestherapiekosten bei Patienten unter 6 Jahren, wenn hier das Präparat Optivate® angesetzt wird. Das IQWiG beziffert die Untergrenze der Jahrestherapiekosten mit **47.536,32 €** pro Patient. Sobi stimmt der Bezifferung durch das IQWiG nicht zu. Sobi hat im Dossier die folgende Berechnung für das Präparat Optivate® bei Patienten unter 6 Jahren zugrunde gelegt: Wie auch in der Beschlussfassung zu Simoctocog alfa vom G-BA dargelegt, erfolgt die Gabe für humanplasmatische Präparate mit einer Dosierung von 20 bis 40 I.E. pro kg Körpergewicht alle 2 bis 3 Tage (55). Eine Ausnahme bildet das Präparat Optivate® für Kinder unter 6 Jahren. Bei diesen erfolgt eine Dosierung von 17 bis 30 I.E. pro kg Körpergewicht **bis zu dreimal pro Woche** (56). Diese Ausnahme wurde von Sobi in Modul 3 (Tabelle 3-10 und Fließtext Seite 51) (2), vermerkt. Daraus ergeben sich 156 Behandlungstage pro Patient pro Jahr. Bei der Annahme eines Gewichtes von 15 kg pro Patient (nach dem Mikrozensus 2013, Angabe für Kinder < 6 Jahre) müssten 255 - 450 I.E. pro Gabe verabreicht werden. Dabei wird eine Durchstechflasche mit 500 I.E. benötigt. Laut Lauer-Taxe (Stand: 01.10.2015) ist für diese Packungsgröße von Optivate® (500 I.E.) ein Apothekenverkaufspreis von 485,10 € gelistet.	Der Vertrieb von Faktor VIII-Präparate 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 und nicht wie in vorangegangenen Beschlüssen auf Basis der Apothekenverkaufspreise. Der Preis des günstigsten Präparates in der entsprechenden Wirkstärke ist angegeben.

Stellungnehmer: *Swedish Orphan Biovitrum GmbH* (Sobi)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	
	Nach Abzug des Apothekenrabatts gem. § 130 SGB V (entspricht 1,77 €) und des Rabatts nach § 130 a SGB V (entspricht 26,25 €) belaufen sich die Kosten nach Abzug aller gesetzlichen Rabatte auf 457,08 €. Die Jahrestherapiekosten wurden wie folgt bestimmt: $$457{,}08\,€ \times 156\,\text{Behandlungstage} = 71.304{,}48\,€$$ Basierend auf diesem Ergebnis wurde nicht das Präparat Optivate® für die unter Spanne bei Patienten unter 6 Jahren ausgewählt. Sobi bittet das IQWiG die Berechnung zu prüfen (35).	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Efmoroctocog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1300/2016-03-29_Nutzenbewertung-IQWiG_Efmoroctocog-alfa.pdf. 2016.

2. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Efmoroctocog alfa (ELOCTA®). https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/210/. 2016.

3. Berger K, Schramm W. Der Einsatz von Gerinnungsfaktoren in der Hämophilie-Therapie. Gesundheitsökonomische Aspekte. Pharmazie in unserer Zeit. 2006;35(1):66-73.

4. Berntorp E, Negrier C, Gozzi P, Blaas PM, Lethagen S. Dosing regimens, FVIII levels and estimated haemostatic protection with special focus on rFVIIIFc. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2016.

5. Malec LM, Ragni MV, Journeycake JM, Alabek M. Immune Tolerance Induction Using Rfviiifc (Eloctate) 2015.

6. Groomes CL, Gianferante DM, Crouch GD, Parekh DS, Scott DW, Lieuw K. Reduction of Factor VIII Inhibitor Titers During Immune Tolerance Induction With Recombinant Factor VIII-Fc Fusion Protein. Pediatr Blood Cancer. 2016;63(5):922-4.

7. Nolan B, Young G, Mahlangu J, Liesner R, Pasi K, Lethagen S, et al. Second Interim Analysis of the ASPIRE Study Evaluating Long-Term Safety and E fficacy of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc) in C hildren With Severe Haemophilia A. 2016.

8. Pasi K, Perry D, Mahlangu J, Konkle B, Rangarajan S, Brown S, et al. Long-term Safety and Efficacy of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc) in Adults and Adolescents With Severe Haemophilia A: An Updated Interim Analysis of the ASPIRE Study. 2016.

9. McCue J, Kshirsagar R, Selvitelli K, Mei B, Peters R, Pierce GF, et al. Development of the manufacturing process used to produce long-lasting recombinant factor VIIIFc fusion protein. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2014;20 (Suppl. 2):18-91.

10. Zhang M, Mezo A. Enzymatic release and detection of galactose-alpha-1,3-galactose (a-Gal) in recombinant FVIII products. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2012;18 (Suppl. 3):1-208.

11. clinicaltrials.gov. Registerbericht 997HA301. 2015.

12. EU Clinical Trials Register. Registerbericht 997HA301. 2015.

13. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. Registerbericht 997HA301(1). 2015.

14. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. Registerbericht 997HA301(2). 2015.

15. Klinische Prüfungen PharmNet.Bund. Registerbericht 997HA301. 2015.

16. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. Blood. 2014;123(3):317-25.

17. Shapiro AD, Ragni MV, Kulkarni R, Oldenberg J, Srivastava A, Quon DV, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein: extended-interval dosing maintains low bleeding rates and correlates with von Willebrand factor levels. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2014;12(11):1788-800.

18. clinicaltrials.gov. Registerbericht 8HA02PED. 2015.

19. EU Clinical Trials Register. Registerbericht 8HA02PED. 2015.

20. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. Registerbericht 8HA02PED. 2015.

21. Young G, Mahlangu J, Kulkarni R, Nolan B, Liesner R, Pasi J, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2015;13(6):967-77.

22. Achneck HE, Sileshi B, Parikh A, Milano CA, Welsby IJ, Lawson JH. Pathophysiology of bleeding and clotting in the cardiac surgery patient: from vascular endothelium to circulatory assist device surface. Circulation. 2010;122(20):2068-77.

23. clinicaltrials.gov. Registerbericht 8HA01EXT. 2015.

24. EU Clinical Trials Register. Registerbericht 8HA01EXT. 2015.

25. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. Registerbericht 8HA01EXT(1). 2015.

26. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. Registerbericht 8HA01EXT(2). 2015.

27. Klinische Prüfungen PharmNet.Bund. Registerbericht 8HA01EXT. 2015.

28. Nolan B, Mahlangu J, Perry D, Young G, Liesner R, Konkle B, et al. Long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIIIFc) in subjects with haemophilia A. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2015.

29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pressemitteilungen. Efmoroctocog alfa bei Hämophilie A: Zusatznutzen nicht belegt. 2016.

30. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Public summary of opinion on orphan designation: Recombinant fusion protein consisting of human coagulation factor VIII attached to the Fc domain of human IgG1 for the treatment of haemophilia A. European Medicines Agency; 2010.

31. European Medicines Agency. Assessment report. 2015.

32. Bundesministerium der Justiz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). 2016.

33. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. 2011.

34. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products 2015.

35. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Daten und Einwände zur Kostendarstellung zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Efmoroctocog alfa/ELOCTA® nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V. 2016.

36. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, Bjorkman S, Oh M, Fritsch S, et al. Breakthrough bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2009;7(3):413-20.

37. Olivieri M, Bidlingmaier C, Kurnik K. Plasmatische Hämostasestörungen. In: Reinhardt D, Nicolai T, Zimmer K-P, editors. Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2014. p. 483-90.

38. Oldenburg J, Barthels M. Angeborene Koagulopathien am Beispiel der Hämophilie A und B, Hemmkörperhämophilie. Hamostaseologie. 2008;28:335-47.

39. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. Blood. 2015;125(13):2038-44.

40. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, Escuriola C, Cid AR, Claeyssens-Donadel S, et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. The New England journal of medicine. 2013;368:231-9.

41. Franchini M, Coppola A, Rocino A, Santagostino E, Tagliaferri A, Zanon E, et al. Systematic review of the role of FVIII concentrates in inhibitor development in previously untreated patients with severe hemophilia a: a 2013 update. Seminars in thrombosis and hemostasis. 2013;39(7):752-66.

42. Biogen. Real-World Dosing and Patient Characteristics of rFVIIIFc in Hemophilia A Patients. 0000.

43. Seifried E, Müller MM, Miesbach W, Oldenburg J. Angeborene plasmatische Blutgerinnungsstörungen einschließlich von-Willebrand-Syndrom. In: Kiefel V, Mueller-Eckhardt C, editors. Transfusionsmedizin und Immunhämatologie: Springer. p. 343-59.

44. Hay CR. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 1998;4(4):558-63.

45. Hess L, Unkrig C, Zeitler H, Effenberger W, Nettekoven W, Stier S, et al. Modifiziertes Bonn- und Malmö-Protokoll: Behandlung erworbener Hemmkörper bei Nichthämophilen. 29 Hämophilie-Symposium: Springer Berlin Heidelberg; 2000. p. 42-50.

46. Darby SC, Keeling DM, Spooner RJ, Wan Kan S, Giangrande PL, Collins PW, et al. The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977-99. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2004;2(7):1047-54.

47. Brackmann H-H. Risikofaktoren und Therapieoptionen: Die Hemmkörper-Hämophilien. Pharmazie in unserer Zeit. 2006.

48. Hay CR, DiMichele DM, International Immune Tolerance S. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. Blood. 2012;119:1335-44.

49. clinicaltrials.gov. Registerbericht Hemophilia Inhibitor Prevention (INHIBIT) Trial. NCT02196207. 2016.

50. Swedish Orphan Biovitrum AB. Non-interventional Study Protocol: 24-month prospective, multicentre, non-interventional study to evaluate the effectiveness of Elocta compared to conventional factor products in the prophylactic treatment of patients with haemophilia A (A-SURE). 2016.

51. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. (Stand: 16. April 2015). 2015.

52. Boeschen. Innovationsreport 2015. Auswertungsergebnisse von Routinedaten der Techniker Krankenkasse aus den Jahren 2012 und 2013. 2015.

53. vfa. Die forschenden Pharma-Unternehmen. Das AMNOG im vierten Jahr. Erfahrungsbericht und Regelungsvorschläge der forschenden Pharmaunternehmen. 2014.

54. European Medicines Agency. Guideline on clinical trials in small populations. 2006.

55. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Simoctocog alfa. 2015.

56. Nordic Pharma Gmb HBPLL. Fachinformation Optivate® 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E. 2012.

5.2 Stellungnahme der Octapharma GmbH

Datum	12.04.2016
Stellungnahme zu	Efmoroctocog alfa
Stellungnahme von	Octapharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: S. 4: Der vorgelegte nicht adjustierte historische Vergleich ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa nicht geeignet, da er auf einem unvollständigen Studienpool basiert und zudem inhaltlich inadäquat ist…. Der pU beschränkt seine Analysen zudem auf die beiden Endpunkte annualisierte Blutungsepisoden und Verbrauch an Faktor-VIII-Präparaten. Für die Nutzenbewertung sind jedoch grundsätzlich alle verfügbaren Ergebnisse aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse heranzuziehen.“ Vorgeschlagene Änderung: Unabhängig von der Bewertung der Informationsbeschaffung und der Beschränkung auf zwei ausgewählte Endpunkte hätte das IQWiG auf Basis der vom pU vorgelegten Studien keinen Zusatznutzen zuerkannt, da es sich um einen nicht adjustierten indirekten Vergleich handelt und dramatische Effekte nicht zu beobachten sind.	Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Efmoroctocog alfa wie folgt bewertet: Für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII-Mangel) ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Begründung: Der pharmazeutische Unternehmer benennt im Dossier rekombinante und aus humanem Plasma hergestellte Präparate als zweckmäßige Vergleichstherapie. Zum Nachweis des Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa wird jedoch ausschließlich ein nicht adjustierter historischer Vergleich für die prophylaktische Behandlung gegenüber rekombinanten Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparaten vorgelegt. Direkte Vergleichsstudien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen nicht vor. Für den indirekten historischen Vergleich wird ein Studienpool von insgesamt acht Studien identifiziert. Dabei beschränkt sich der pharmazeutische Unternehmer hinsichtlich der relevanten Patientenpopulation nur auf Studien mit vorbehandelten Patienten im Alter von 12 bis 65 Jahren mit schwerer oder moderat schwerer Hämophilie A und hinsichtlich der Intervention auf

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dies sollte klargestellt werden, denn auch mit adäquater Durchführung des Vergleichs hätte das IQWiG die verfügbare Datengrundlage abgelehnt. Vor diesem Hintergrund sollte generell berücksichtigt werden, dass die Auswertung von Studien nicht für alle Endpunktkategorien zu einem verwertbaren Ergebnis führt. Bestimmte Endpunktkategorien sind Summenparameter, die sich nicht mit Studiendaten alleine ermitteln lassen: Zum Beispiel ergibt sich die Nebenwirkungsrate als Summe der Meldungen aus Studien und Spontanmeldungen. Dieser Sachverhalt sollte in der Bewertung des IQWIG insoweit berücksichtigt werden, als dass andere Informationsquellen wie z.B. Fachinformationen herangezogen werden dürfen, wenn diese für die Bewertung besser geeignet sind als reine Studiendaten.	Studien, die die Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A betrachten. Das Anwendungsgebiet von Efmoroctocog alfa ist jedoch weder hinsichtlich der Altersgruppe, der Vorbehandlung oder des Schweregrades der Hämophilie noch auf die Prophylaxe von Blutungen eingeschränkt, sodass bereits aufgrund der Auswahlkriterien für die relevanten Studien davon auszugehen ist, dass der identifizierte Studienpool nicht vollständig ist. So liegen beispielsweise Ergebnisse zu Kindern unter 12 Jahren sowohl für Efmoroctocog alfa als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie vor, die aufgrund dieser Auswahlkriterien nicht erfasst wurden. Ebenso können so auch keine Daten für eine anlassbezogene Behandlung identifiziert werden. Es fehlt zudem eine systematische Recherche in Studienregistern zur Informationsbeschaffung für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weiterhin traten Mängel hinsichtlich der Selektion der relevanten Studien auf. Mehrere Referenzen sowohl zu Efmoroctocog alfa als auch zu rekombinanten Faktor VIII-Präparaten wurden nicht berücksichtigt, trotz Zutreffens aller zuvor vom pharmazeutischen Unternehmer festgelegten Einschlusskriterien. So wurde für Efmoroctocog

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		alfa die Extensionsstudie 8HA01EXT ausgeschlossen und für rekombinante Faktor VIII-Präparate beispielsweise die potenziell relevante Studien SPINART[25], die POTTER[26] und Parra Lopez 2015[27]. Darüber hinaus betrachtet der pharmazeutische Unternehmer nur die Endpunkte „annualisierte Blutungsepisoden“ und „Verbrauch an Faktor VIII-Präparaten“. Für die Nutzenbewertung sind grundsätzlich alle verfügbaren Ergebnisse aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse heranzuziehen. Gemäß den Anforderungen an das Dossier (Kapitel 5 § 9 Absatz 6 VerfO) sind vom pharmazeutischen Unternehmer alle verfügbaren Ergebnisse von klinischen Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu übermitteln. Die Dossiervorlage für Modul 4 (Kapitel 5 Anlage II Modul 4 Abschnitt 4.2.3 Informationsbeschaffung i.V.m Abschnitt 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung - weitere Untersuchungen) sieht entsprechend eine Recherche auch für weitere Untersuchungen vor, wenn auf Basis solcher Studien der medizini-

[25] Manco-Johnson et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). J Thromb Haemost 2013; 11(6): 1119-1127.
[26] Tagliaferri et al. Benefits of prophylaxis versus on-demand treatment in adolescents and adults with severe haemophilia A: the POTTER study. Thromb Haemost 2015; 114(1): 35-45
[27] Parra Lopez et al. Prospective surveillance study of haemophilia A patients switching from moroctocog alfa or other factor VIII products to moroctocog alfa albumin-free cell culture (AF-CC) in usual care settings. Thromb Haemost 2015; 114(4): 676-684.

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		sche Zusatznutzen bewertet werden soll. Dies gilt sowohl für die bibliographische Recherche (Abschnitt 4.2.3.2) als auch für die Suche in Studienregistern (Abschnitt 4.2.3.3). Die im Rahmen der systematischen Recherche zur Informationsbeschaffung angeführte bibliografische Recherche zu Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie die Studienselektion sind nicht geeignet, einen vollständigen Studienpool sicherzustellen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommene Bewertung der Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beruht damit auf einer unvollständigen Datenlage, welche damit nicht der bestverfügbaren Evidenz entspricht. Die im Rahmen der inhaltlichen Prüfung des Dossiers festgestellte Unvollständigkeit der Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie steht einer Bewertungen der vom pharmazeutischen Unternehmer dargelegten Daten entgegen, stellt jedoch nicht die vom Unterausschuss Arzneimittel am 9. Dezember festgestellte formale Vollständigkeit des Dossiers in Frage (siehe 5. Kapitel §11 Abs.2 Satz 4 VerfO G-BA). Fazit: Der pharmazeutische Unternehmer legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa vor. Der G-BA betrachtet die dargelegten Ergebnisse insgesamt als nicht ge-

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		eignet, patientenrelevante Effekte zum Zusatznutzen von Efmoroctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten zu können. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.
	Anmerkung: S. 10 Der pU benennt rekombinant hergestellte Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dies entspricht der Festlegung des G-BA. Vorgeschlagene Änderung: Als zweckmäßige Vergleichstherapie kommen zwar grundsätzlich sowohl rekombinante als auch plasmatische Faktor-VIII-Präparate in Frage. Faktor-VIII-Präparate werden generell in diese zwei Gruppen – rekombinant und plasmatisch – eingeteilt. Basis für diese Differenzierung sind grundsätzliche Unterschiede im Herstellungsprozess (verwendetes Ausgangsmaterial), aus denen sich ein unterschiedliches Risiko einer Pathogenübertragung ergibt. Vor diesem Hintergrund ist für die Nutzenbewertung eines rekombinanten Produktes nur ein rekombinantes Faktor-VIII-Präparat geeignet:	Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Es wird u. a. in Leitlinien, in der Richtlinie des G-BA und in der Roten Liste eindeutig zwischen rekombinant hergestellten Faktor VIII-Präparaten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparaten differenziert. Internationale Leitlinien aus z. B. Großbritannien [1], Australien [2] und Kanada [3] empfehlen bevorzugt rekombinante Faktor VIII-Präparate. • Diese Differenzierung und unterschiedliche Empfehlung begründet sich mit der leicht abweichenden Struktur der rekombinant hergestellten Präparate (in Bezug sowohl auf Aminosäuresequenz als auch auf Glykosilierungsmuster) und dem potentiell höheren Infektionsrisiko, das mit der Anwendung plasmatischer Präparate verbunden ist. • Die modernen plasmatischen Präparate sind sehr sicher, die Herstellung sämtlicher Präparate beinhaltet validierte und effektive Maßnahmen zur Virusinaktivierung, so dass heutzutage nicht davon auszugehen ist, dass durch plasmatische Präparate Infektionen übertragen werden. Dennoch ist das Risiko der Übertragung sehr seltener Pathogene (bestimmte Viren, Prionen,…) nicht gänzlich auszuschließen. Im Anbetracht der sehr niedrigen Patientenzahl und dem sehr geringen Risiko lässt sich hier in klinischen Studien kein Unterschied der Präparate zeigen. Dennoch ist es Konsens in der Wissenschaft, dass es zwischen rekombinanten Faktor VIII-	

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Präparaten auf der einen Seite und plasmatischen Faktor VIII-Präparaten auf der anderen Seite einen Unterschied gibt. • Dieser Unterschied spiegelt sich auch in unterschiedlichen OPS-Codes für die Abrechnung der Anwendung der jeweiligen Präparate wider. Diese indikationsspezifischen Besonderheiten sind bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwingend zu berücksichtigen. Um diesen Besonderheiten adäquat Rechnung zu tragen, ist bei der Bewertung eines rekombinanten Faktor VIII-Präparates nur ein Vergleich mit anderen, ebenfalls rekombinant hergestellten Faktor VIII-Präparaten sinnvoll. Diese stellen somit die Alternativen dar, aus denen eine zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Efmoroctocog alfa hätte gewählt werden können.	
	Anmerkung: S.22:….,Berechnung der Kosten auf Basis der Informationen aus der Lauer-Taxe (Stand 01.01.2016) sowie der AMPreisV, Abzug des Apothekenrabatts und der Rabatte nach 130 a SGB V, Berücksichtigung von Verwurf sowie keine Berücksichtigung von zusätzlichen GKV-Leistungen. Vorgeschlagene Änderung:	<u>Kosten der Arzneimittel:</u> Der Vertrieb von Faktor VIII-Präparate 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

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der Vertriebsweg für Faktor VIII - Konzentrate ist überwiegend direkt an den behandelnden Arzt bzw. das Hämophiliezentrum. Diese Praxis basiert auf einer Ausnahmereglung im AMG [§47 (1) 2. a]. Gleichzeitig besteht eine Ausnahmeregelung in der Arzneimittelpreisverordnung (§1, Punkt 6.). Damit fällt für diese Präparate kein Herstellerrabatt nach § 130a SGB V an. Dies wurde in einem aktuellen Urteil des BSG bestätigt. (B 6 KA 18/14 R, Zeile 50 / 52) [4]. Daher entsprechen die Berechnungen der Therapiekosten durch das IQWIQ nicht den tatsächlichen Belastungen für die Kostenträger.	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 und nicht wie in vorangegangenen Beschlüssen auf Basis der Apothekenverkaufspreise. Der Preis des günstigsten Präparates in der entsprechenden Wirkstärke ist angegeben.

Literaturverzeichnis

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

2. Association of Haemophilia Clinic Directors of Canada (1995): Hemophilia and von Willebrand's disease: 2. Management. Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne; 153(2):147-57.

3. Haemophilia Foundation Australia (2010): Guidelines on therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary coagulation disorders in Australia. [Zugriff: 31.03.2014]. URL: http://www.ahcdo.org.au/sitebuilder/publications/knowledge/asset/files/6/guidelinesmarch00.pdf

4. BUNDESSOZIALGERICHT Urteil vom 13.5.2015, B 6 KA 18/14 R

5.3 Stellungnahme der CSL Behring GmbH

Datum	15.April 2016
Stellungnahme zu	Efmoroctocog alfa
Stellungnahme von	CSL Behring

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: CSL Behring

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 11, Z. 12 ff.	Das IQWiG bemerkt: „Der pU benennt abweichend von seiner Fragestellung vorbehandelte Patienten im Alter von 12 bis 65 Jahren mit schwerer oder moderat schwerer Hämophilie als relevante Patientenpopulation. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Die Zulassung von Efmoroctocog alfa umfasst die Behandlung von Patienten mit Hämophilie A unabhängig vom vorliegenden Schweregrad, Alter oder Vorbehnadlungsstatus. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde keine Eingrenzung der Patientenpopulation hinsichtlich Alter, Kranheitsschweregrad oder Vorbehandlungsstatus vorgenommen." Vorgeschlagene Änderung: Gemäß der Querschnitts-Leitlinie der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (4. Auflage, 2014) wird eine prophylaktische Therapie für Patienten mit schwerer Hämophilie A (also endogenen FIX-Aktivitäten unter 1%) „als allgemeine Regel empfohlen". Weiter heißt es: „Die Indikation zur Dauerbehandlung (bei mittelschwerer Hämophilie) ist abhängig von der Blutungshäufigkeit und der jeweiligen klinischen Situation und erfolgt wie bei schwerer Hämophilie.". In Bezug auf die Dauertherapie ist damit die relevante Patientenpopulation im Hinblick auf den Schweregrad durchaus leitlinienkonform gewählt. Zudem entstehen die höchsten Faktorverbräuche entweder in der Dauertherapie oder in der Bedarfsbehandlung bei starker Blutungsneigung.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Efmoroctocog alfa wie folgt bewertet: Für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII-Mangel) ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Begründung: Der pharmazeutische Unternehmer benennt im Dossier rekombinante und aus humanem Plasma hergestellte Präparate als zweckmäßige Vergleichstherapie. Zum Nachweis des Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa wird jedoch ausschließlich ein nicht adjustierter historischer Vergleich für die prophylaktische Behandlung gegenüber rekombinanten Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparaten vorgelegt.

Stellungnehmer: CSL Behring

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das IQWiG bemerkt: „Der pU benennt abweichend von seiner Fragestellung vorbehandelte Patienten im Alter von 12 bis 65 Jahren mit schwerer oder moderat schwerer Hämophilie als relevante Patientenpopulation. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Die Zulassung von Efmoroctocog alfa umfasst die Behandlung von Patienten mit Hämophilie A unabhängig vom vorliegenden Schweregrad, Alter oder Vorbehandlungsstatus. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde keine Eingrenzung der Patientenpopulation hinsichtlich Alter, Kranheitsschweregrad oder Vorbehandlungsstatus vorgenommen." Vorgeschlagene Änderung: Der vom pU gewählte Fokus auf Patienten mit schwerer oder moderat schwerer Hämophilie A erscheint aus unserer Sicht gerechtfertigt, da diese Patientenpopulationen mit Abstand den höchsten Faktorverbrauch aufweisen, speziell die Patientenpopulation mit schwerer Hämophilie kristallisiert sich sowohl zahlenmäßig als auch in Bezug auf den Faktorverbrauch als die relevante Zielgruppe für eine Dauerbehandlung oder Bedarfsbehandlung mit Faktor-VIII heraus. Gemäß des Deutschen Hämophilie Registers wurden von den gemeldeten Patienten mit Hämophilie im Jahr 2013 2051 Patienten (ca. 57%) dem Schweregrad schwere Hämophilie A zugewiesen (694 Kinder/Jugendliche, 1357 Erwachsene, jeweils ohne Hemmkörper), dieser Gruppe wird ca. 90% des Faktor-VIII Jahresverbrauchs zugewiesen, d. h. einen FVIII-Jahresverbrauch von ca. 412 Mio IE Faktor-	Direkte Vergleichsstudien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen nicht vor. Für den indirekten historischen Vergleich wird ein Studienpool von insgesamt acht Studien identifiziert. Dabei beschränkt sich der pharmazeutische Unternehmer hinsichtlich der relevanten Patientenpopulation nur auf Studien mit vorbehandelten Patienten im Alter von 12 bis 65 Jahren mit schwerer oder moderat schwerer Hämophilie A und hinsichtlich der Intervention auf Studien, die die Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A betrachten. Das Anwendungsgebiet von Efmoroctocog alfa ist jedoch weder hinsichtlich der Altersgruppe, der Vorbehandlung oder des Schweregrades der Hämophilie noch auf die Prophylaxe von Blutungen eingeschränkt, sodass bereits aufgrund der Auswahlkriterien für die relevanten Studien davon auszugehen ist, dass der identifizierte Studienpool nicht vollständig ist. So liegen beispielsweise Ergebnisse zu Kindern unter 12 Jahren sowohl für Efmoroctocog alfa als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie vor, die aufgrund dieser Auswahlkriterien nicht erfasst wurden. Ebenso können so auch keine Daten für eine anlassbezogene Behandlung identifiziert werden. Es fehlt zudem eine systematische Recherche in Studienregistern zur Informationsbeschaffung für die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Stellungnehmer: CSL Behring

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	VIII (Summe aus VIII plasm. und VIII rek. der Patientengruppen Kinder/Jugendliche bzw. Erwachsene mit schwerer Hämophilie A ohne Hemmkörper), s. Referenz 1. Diese Daten belegen die Relevanz dieser Patientengruppe in der Dauerbehandlung und Bedarfsbehandlung mit Faktor-VIII-Konzentraten, was auch damit zusammenhängt, dass Patienten diesen Schweregrades aufgrund ihres Krankheitsbildes (Blutungsphänotyps) im Kindes- und Jugendalter fast ausschließlich prophylaktisch mit Faktor-VIII (Langzeitprophylaxe) substituiert werden und auch im Erwachsenenalter oft die Langzeitprophylaxe in einer individuell angepassten Form fortgeführt wird. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass die Prophylaxe mit FVIII bei Patienten mit schwerer Hämophilie A gegenüber der Bedarfsbehandlung deutlich überlegen ist (exemplarisch hier nur vier Referenzen zitiert, Valentino 2012, Tiede 2015, Kavakli 2015, Manco-Johnson 2007). Gemäß der Querschnitts-Leitlinie der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (4. Auflage, 2014) wird eine prophylaktische Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Hämophilie A (also endogenen FVIII-Aktivitäten unter 1%)	Weiterhin traten Mängel hinsichtlich der Selektion der relevanten Studien auf. Mehrere Referenzen sowohl zu Efmoroctocog alfa als auch zu rekombinanten Faktor VIII-Präparaten wurden nicht berücksichtigt, trotz Zutreffens aller zuvor vom pharmazeutischen Unternehmer festgelegten Einschlusskriterien. So wurde für Efmoroctocog alfa die Extensionsstudie 8HA01EXT ausgeschlossen und für rekombinante Faktor VIII-Präparate beispielsweise die potenziell relevante Studien SPINART[28], die POTTER[29] und Parra Lopez 2015[30]. Darüber hinaus betrachtet der pharmazeutische Unternehmer nur die Endpunkte „annualisierte Blutungsepisoden“ und „Verbrauch an Faktor VIII-Präparaten“. Für die Nutzenbewertung sind grundsätzlich alle verfügbaren Ergebnisse aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse heranzuziehen. Gemäß den Anforderungen an das Dossier (Kapitel 5 § 9 Absatz 6 VerfO) sind vom pharmazeutischen Unternehmer alle verfügbaren Ergebnisse von klinischen Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu übermitteln. Die Dossiervorlage für Modul 4 (Kapitel 5

[28] Manco-Johnson et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). J Thromb Haemost 2013; 11(6): 1119-1127.

[29] Tagliaferri et al. Benefits of prophylaxis versus on-demand treatment in adolescents and adults with severe haemophilia A: the POTTER study. Thromb Haemost 2015; 114(1): 35-45

[30] Parra Lopez et al. Prospective surveillance study of haemophilia A patients switching from moroctocog alfa or other factor VIII products to moroctocog alfa albumin-free cell culture (AF-CC) in usual care settings. Thromb Haemost 2015; 114(4): 676-684.

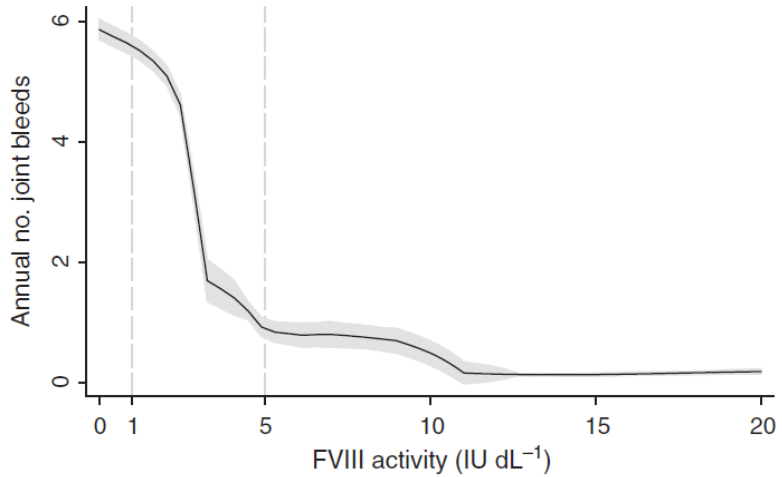
Stellungnehmer: CSL Behring

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	„als allgemeine Regel empfohlen“, um spontane Blutungen z. B. in Gelenke zu verhindern bzw. eine hämophile Arthropathie zu vermeiden. Eine blutungsvorbeugende Dauerbehandlung kann im Erwachsenenalter individuell fortgeführt werden. „Die schwere Hämophilie A mit einer Faktor-VIII-Restaktivität von ≤ 1% zeichnet sich durch eine ausgeprägte Blutungsneigung aus. Diese Patienten haben eine Neigung zu Spontanblutungen, vor allem in Knie-, Ellenbogen- und Sprunggelenken. Wiederholte Blutungen in dasselbe Gelenk bewirken eine reaktive, chronische Synovitis, eine dadurch bedingte, zunehmende Blutungsneigung und schließlich die Zerstörung des Gelenkes (Hämophile Arthropathie). Die mittelschwere Hämophilie A ist durch eine Restaktivität von > 1– ≤ 5% definiert. Die Blutungsbereitschaft ist hierbei weniger ausgeprägt, bei Restaktivitäten > 2% treten Gelenkblutungen nur selten auf.“ Weiter heißt es zur Behandlung der mittelschweren Hämophilie „Die Behandlung der mittelschweren Hämophilie erfolgt in der Regel bei Bedarf. Die Indikation zur Dauerbehandlung (bei mittelschwerer Hämophilie) ist abhängig von der Blutungshäufigkeit und der jeweiligen klinischen Situation und erfolgt wie bei schwerer Hämophilie.“ In Bezug auf die Dauertherapie ist damit die relevante Patientenpopulation im Hinblick auf den Schweregrad durchaus leitlinienkonform gewählt. Zudem entstehen die höchsten Faktorverbräuche entweder in der Dauertherapie oder in der Bedarfsbehandlung bei starker Blutungsneigung. Collins et al. schreiben „The role of prophylactic factor VIII (FVIII) to decrease hemophilic bleeding and arthropathy is well established.	Anlage II Modul 4 Abschnitt 4.2.3 Informationsbeschaffung i.V.m Abschnitt 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung - weitere Untersuchungen) sieht entsprechend eine Recherche auch für weitere Untersuchungen vor, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet werden soll. Dies gilt sowohl für die bibliographische Recherche (Abschnitt 4.2.3.2) als auch für die Suche in Studienregistern (Abschnitt 4.2.3.3). Die im Rahmen der systematischen Recherche zur Informationsbeschaffung angeführte bibliografische Recherche zu Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie die Studienselektion sind nicht geeignet, einen vollständigen Studienpool sicherzustellen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommene Bewertung der Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beruht damit auf einer unvollständigen Datenlage, welche damit nicht der bestverfügbaren Evidenz entspricht. Die im Rahmen der inhaltlichen Prüfung des Dossiers festgestellte Unvollständigkeit der Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie steht einer Bewertungen der vom pharmazeutischen Unternehmer dargelegten Daten entgegen, stellt jedoch nicht die vom Unterausschuss Arzneimittel am 9. Dezember festgestellte formale Vollständigkeit des Dossiers in Frage (siehe 5. Kapitel §11 Abs.2 Satz 4 VerfO G-BA). Fazit:

Stellungnehmer: CSL Behring

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	The rationale for this strategy is to convert patients with severe hemophilia A to a moderate clinical phenotype by reducing time spent with a FVIII level<1 IU/dL." Mit ihrer Studie konnten sie belegen, dass bei Patienten im Kindesalter (1-6 Jahre) und in der Altersgruppe von 10-65 Jahren mit schwerer Hämophilie A eine zunehmende Zeit mit einem FVIII-Spiegel unter 1 IU/dL während der Prophylaxe mit einer erhöhten Gesamtblutungsrate und Hämarthrosen assoziiert ist (s. P.W.Collins et al. 2009). Damit wird die klinische Relevanz des Schwellenwertes von FVIII < 1 % unterstrichen. Im Allgemeinen definiert man schwere Hämophilie A durch eine FVIII-Restaktivität unter 1% und mittelschwere Hämophilie A durch eine FVIII-Restaktivität unter 5% und bis zu 1%. Somit treten für schwere und mittelschwere Hämophile erheblich mehr Gelenkblutungen auf (s. Abbildung 2; Den Uijl et al., 2011):	Der pharmazeutische Unternehmer legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa vor. Der G-BA betrachtet die dargelegten Ergebnisse insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Zusatznutzen von Efmoroctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten zu können. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

Stellungnehmer: CSL Behring

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 Fig. 2. Annual number of joint bleeds according to FVIII activity. Black lines are medians, shaded areas interquartile ranges. Abbildung 1; Den Uijl et al., Haemophilia 2011: jährliche Anzahl von Gelenkblutungen in Abhängigkeit vom FVIII Spiegel; schwarze Linien repräsentieren Mediane, dunklere Flächen interquartile Spannweiten.	

Stellungnehmer: CSL Behring

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Daher wird auch in der Bedarfsbehandlung der größte Teil des zu erwartenden Faktorverbrauchs auf die vom pU berücksichtigten Schweregrade entfallen.	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

Anlage 1: Deutsches Hämophilie-Register: Aktualisierte Angaben für 2013 und 2014 siehe http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/dhr-deutsches-haemophilieregister/daten/berichte/dhr-berichte-node.html;jsessionid=93EA26E4A88937255BEBF7B3558541D4.1_cid354

Anlage 2: LA Valentino et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. J Thromb Haemost 2012; 10: 359-367.

Anlage 3: A Tiede et al. Prophylaxis vs. on-demand treatment with Nuwiq® (Human-cl rhFVIII) in adults with severe haemophilia A. Haemophilia. (2015) DOI: 10.1111/hae.12859.

Anlage 4: K. Kavakli et al. Prophylaxis vs. on-demand treatment with BAY 81-8973, a full-length plasma protein-free recombinant factor VIII prod-uct: results from a randomized trial (LEOPOLD II). J Thromb Haemost 2015; 13: 360–9.

Anlage 5: MJ Manco-Johnson et al. Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia. N Engl J Med 2007; 357: 535-544.

Anlage 6: Querschnitts-Leitlinie der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (4. Auflage, 2014)

Anlage 7: P.W.Collins et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. J Thromb Haemost 2009; 7: 413-420.

Anlage 8: Den Uijl et al. Clinical severity of haemophilia A: Does the classification of the 1950s still stand? Haemophilia 2011, 17, 849-853

5.4 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Datum	<< 07.04.2016 >>
Stellungnahme zu	<< Efmoroctocog alfa/Elocta® >>
Stellungnahme von	<< Bayer Vital GmbH >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Bayer Vital GmbH vertreibt in Deutschland die rekombinanten Arzneimittel Kogenate® Bayer und Kovaltry® (beide mit dem INN Octocog alfa) für die Indikation „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel)“. Octocog alfa (Kogenate® Bayer und Kovaltry®) ist als rekombinanter Faktor VIII ein direkter Mitbewerber von Efmoroctocog alfa (Elocta®) in der genannten Indikation. Der Zulassungsinhaber ist die Bayer Pharma AG; darüber hinaus ist die Bayer Pharma AG ebenfalls Zulassungsinhaber für die Produkte Helixate® NexGen und Iblias® mit demselben Wirkstoff (Octocog alfa). Im Nutzendossier zu Efmoroctocog alfa wird von der Swedisch Orphan Biovitrum GmbH als einreichendes pharmazeutisches Unternehmen (pU) an verschiedenen Stellen Bezug auf Octocog alfa genommen. Bayer nimmt im folgenden Stellung zu zwei Aspekten der IQWIG Bewertung: 1. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) werden wichtige Differenzen in Bezug auf Sicherheitsaspekte zwischen rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Produkten nicht in Betracht gezogen.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2. In der Bewertung zum Nachweis des Zusatznutzens finden die EMA Richtlinien für Zulassungsstudien in der Hämophilie A keine Berücksichtigung. Durch die Bezugnahme auf Octocog alfa und die Relevanz des Indikationsfeldes für Bayer sieht es die Bayer Vital GmbH als unverzichtbar an, bei der G-BA Anhörung zu Efmoroctocog alfa (Elocta®) persönlich vertreten zu sein. Zielsetzung ist es, Aussagen zur Einschätzung der Sicherheitsprofile der rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Produkten klärend kommentieren zu können.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 10	**Anmerkung: Zweckmäßige Vergleichstherapie** Der pU benennt rekombinant hergestellte Faktor VIII-Produkte (rFVIII) oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor VIII-Produkte (pdFVIII) als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) und entspricht somit der Festlegung des G-BA. In seiner Bewertung stellt das IQWiG fest, dass sich für die Einstufung des Zusatznutzens hieraus keine Konsequenzen ergeben, da der pU keine Daten zu den für die Bewertung relevanten Endpunkten gegenüber rFVIII- oder pdFVIII-I-Produkten vorlegt. Die Bayer Vital GmbH vertritt die Auffassung, dass es zwischen rFVIII- und pdFVIII-Produkten einige relevante Unterschiede gibt. Diese wurden bereits detailliert im Modul 3 Abschnitt 3.1.2.2 des Nutzendossiers von Simoctog alfa (Nuwiq®) vom 28.10.2014 beschrieben. Somit sollten rFVIII-Produkte im Rahmen einer Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V stets eine rekombinante zweckmäßige Vergleichstherapie erhalten.	Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Bayer Vital GmbH verweist im Rahmen der Sicherheitsdiskussion auf drei wichtige Aspekte, dem Restrisiko Pathogene im humanen Plasma zu übertragen, der gesetzlichen Vorgabe der Chargenprüfung für aus humanem Plasma gewonnenen Produkten und der negativen Auswirkung von Proteinen in pdFVIII Konzentraten auf Humanzellen. ***Restrisiko für Pathogene in Plasmaprodukten*** Ein Restrisiko der pathogenen Kontamination bei aus humanem Plasma gewonnenen Produkten bleibt bestehen, da sich neue Pathogene bilden können z.B. Viren und Prionen, die mit bestehenden Tests nicht nachgewiesen werden können [1]. ***Chargenprüfung von aus Blutplasma hergestelltem Faktor VIII*** Bei aus Blutplasma hergestelltem pdFVIII, sieht §32 des AMG eine staatliche Chargenprüfung aus Sicherheitsgründen vor. Die zuständige Bundesoberbehörde prüft die Herstellungs- und Kontrollmethoden, um das Vorliegen von Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit zu bestätigen. Das bedeutet, dass bei Auffälligkeiten des Endproduktes das Ausgangsmaterial bis zum Spender zurückverfolgt werden kann. Dieses ist insbesondere seit der Verunreinigung von	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

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

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dem Pharmazeutischen Unternehmer, die Charge in Deutschland zu vermarkten. Die experimentelle Prüfung für die Chargenfreigabe in Deutschland kann entweder durch das PEI oder ein amtliches Arzneimittelkontrolllabor eines anderen Mitgliedstaates der Europäischen Union (EU) bzw. des Europäischen Wirtschaftsraums (EWR) durchgeführt werden. Wie beschrieben besteht für rFVIII-Produkte keine Chargenprüfung. Dieser Umstand belegt, dass es auch aus Sicht des Gesetzgebers eindeutige Unterschiede zwischen den beiden Produktgruppen (rFVIII und pdFVIII) gibt. ***Zellulärer Stress durch Verunreinigungen in pdFVIII-Produkten*** Jede Charge von aus Humanplasma gewonnenem FVIII beinhaltet weitere Humanproteine, die im Herstellungsverfahren ebenfalls isoliert werden. Das diese einen pro-inflammatorischen Effekt haben können, wurde bereits im Nutzendossier für das rFVIII-Produkt Turoctocog alfa (NovoEight®) vom 14.01.2014 von der Novo Nordisk Pharma GmbH beschrieben [3]. In einer früheren wissenschaftlichen Publikation [4] wurde ebenfalls auf durch Plasmaproteine verursachte Verunreinigung von pdFVIII Chargen hingewiesen. Durch die	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

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

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	rFVIII-Produkten gibt. Somit muss für einen rFVIII als ZVT eine Therapie mit rekombinanten FVIII herangezogen werden. **Vorgeschlagene Änderung:** rFVIII-Produkte unterscheiden sich im Sicherheitsprofil signifikant von den pdFVIII-Produkten. Daher können nur rekombinante Produkte als ZVT für ein anderes rekombinantes Produkt herangezogen werden.	
Seite 10	**Anmerkung: Relevante Daten für die Nutzenbewertung lagen nicht vor** Laut IQWiG Bewertung liegen keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vor, obwohl zulassungsrelevante klinische Studien vorlagen. Dieses spiegelt das Dilemma zwischen den EMA Anforderungen und der G-BA Verfahrensordnung bezüglich Zulassungsstudien von Faktor VIII-Produkten wider [6]. Die EMA trägt der kleinen Patientenzahl in dieser Indikation Rechnung und fordert einen direkten Vergleich mit einem anderen Faktor VIII-Produkt nur im pharmakokinetischen Teil der klinischen Entwicklung (Phase I Studie). Insgesamt zeigt sich hier die Schwierigkeit, dass die Anforderungen des G-BA an die Bewertung des Zusatznutzens, und damit an die der Zulassung zu Grunde liegenden Phase III Studie, von den Anforderungen der EMA abweicht. Letztere sind für das pU beim Aufsetzen der Phase III Studie entscheidend gewesen. Dieses betrifft nicht nur	Die Verpflichtung eines pharmazeutischen Unternehmers für die Zulassung eines Arzneimittels dessen Qualität, therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachzuweisen, setzt nicht den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der in der GKV-Versorgung etablierten Therapie voraus. Sinn und Zweck der Bewertung eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff ist es, den therapeutischen Wert eines neuen Arzneimittels im Verhältnis zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermitteln. Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Efmoroctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung sowie der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

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

Literaturverzeichnis

1. DiMinno, G., et al., Pathogen Safety of Long-Term Treatments for Bleeding Disorders: (Un)Predicatable Risks and Evolving Threats. Semin Thromb Hemost, 2013. 39: p. 779-793.

2. PEI. Chargenprüfung (human). 2011 [cited 2014 30.04.2014]; Available from: http://www.pei.de/DE/infos/pu/chargenpruefung-human/chargenpruefung-arzneimittel-inhalt.html.

3. Brodde, M. and B. Kehrel, Markers of Blood Cell Activation and Complement Activation in Factor VIII and von Willebrand Factor Concentrates. Transfusion Medicine and Haemotherapie, 2010. 37.

4. Clifton, J.G., et al., Proteomic characterization of plasma-derived clotting factor VIII-von Willebrand factor concentrates. Electrophoresis, 2009. 30: p. 1-11.

5. Brodde, M.F., M. A., and B.E. Kehrel, Cellular Stress Induced by Plasma-Derived Factor VIII Products. Transfusion Medicine and Hemotherapy, 2014. 41: p. 140-144.

6. EMA, Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. 2009.

5.5 Stellungnahme der Baxalta Deutschland GmbH

Datum	<< 18. April 2015 >>
Stellungnahme zu	<< Efmoroctocog alfa >>
Stellungnahme von	<< Baxalta Deutschland GmbH >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Baxalta Deutschland GmbH, Edisonstr. 2, 85716 Unterschleißheim

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 3 Zeile 16	Anmerkung: „ …zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel).“ Vorgeschlagene Änderung: Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A sind rekombinante Blutgerinnungsfaktoren der dritten Generation. Die grundsätzliche Unterschiedlichkeit von plasmatischen und rekombinant hergestellten Blutgerinnungspräparaten ergibt sich bereits aus den gar nicht vergebenen (Blutprodukte) bzw. verschiedenen (rekombinante Präparate „International Non-propietary Names“ (INN)). Diese Unterschiedlichkeit spiegelt sich auch in den für Blutgerinnungspräparate vergebenen ATC-Codes wieder (vgl. DIMDI). Darüber hinaus handelt es sich bei rekombinant hergestellten Faktor VIII-Präparaten der dritten Generation um Blutgerinnungsfaktoren ohne Verwen-	Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.

Stellungnehmer: Baxalta Deutschland GmbH, Edisonstr. 2, 85716 Unterschleißheim

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dung von Albumin/Plasmaproteinen in Zellkultur und Endformulierung, womit das Risiko der Übertragung von hämatogen übertragbaren Pathogenen ausgeschlossen werden kann. In den Faktorpräparaten der ersten und zweiten Generation war Albumin/Plasmaprotein noch enthalten. Aus Sicht der Stellungnehmenden kann die Übertragung der genannten Pathogene für Präparate aus humanem Blutplasma nicht ausgeschlossen werden , so dass diese nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für einen rekombinant hergestellten Blutgerinnungsfaktor VIII der dritten Generation heranzuziehen sind.	
Seite 7, Zeile 23 Seite 18, Zeile 16	Anmerkung: „ Der pU beschränkt seine Analysen zudem auf die beiden Endpunkte annualisierte Blutungsepisoden und Verbrauch an Faktor-VIII-Präparaten.“ Vorgeschlagene Änderung: Die Stellungnehmende gibt zu bedenken, dass im Rapid Report des IQWiG folgende Endpunkte als relevant zu betrachten sind. 1. Blutungshäufigkeit	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV).

Stellungnehmer: Baxalta Deutschland GmbH, Edisonstr. 2, 85716 Unterschleißheim

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	2. Morbidität a. Gesundheitszustand (QoL) b. Schmerz c. Gelenkfunktion d. Schwere Blutung e. Lebensbedrohliche Blutung Insofern schließt sich die Stellungnehmende der Auffassung, dass annualisierte Blutungsepisoden als Surrogatparameter einzustufen sind, nicht an.	
Seite 23, erster Absatz und Seite 27,	Anmerkung: Für plasmaderived FVIII als ZVT berechnet das IQWIG eine vom Dossier abweichenden Untergrenze für die Jahrestherapiekosten für Patienten unter 6 Jahren unter Verwendung des Produkts Optivate. Das IQWIG gibt einen Wert von 47.536,32 € pro Patient an, Vorgeschlagene Änderung:	Die Herleitung der Jahrestherapiekosten ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.

Stellungnehmer: Baxalta Deutschland GmbH, Edisonstr. 2, 85716 Unterschleißheim

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 6.	Nach Berechnungen der Stellungnehmenden liegt die Untergrenze für die Jahrestherapiekosten für Patienten unter 6 Jahren unter Verwendung des Produkts Optivate bei 55.736,76 € pro Patient (Angabe des pU: 62.320,64 €)	
Seite 23, erster Absatz und Seite 27, Tabelle 6.	Anmerkung: Das IQWIG verwendet für seine Berechnungen als niedrigste Verabreichung 2-mal pro Woche (steht so nicht in der Fachinformation) und kommt somit auf 2 x 52 x 457,08 € = 47.536,32 €. Vorgeschlagene Änderung: Für Kinder unter 6 Jahren wird als häufigste Verabreichung "bis zu 3-mal pro Woche" angegeben. Eine niedrigste Verabreichung wird nicht explizit genannt. Somit gilt als niedrigste Verabreichung die Häufigkeit aus dem vorhergehenden allgemeinen Textbaustein: in Intervallen von 3 Tagen. Das heißt: 365 / 3 x 300 IE = 122 x 300 IE, das bedeutet 122 x 1 vial á 500IE = 122 x 457,08 € = 55.763,76 €	Die Herleitung der Jahrestherapiekosten ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.

Literaturverzeichnis

1. ATC-Klassifikation des DIMDI Gruppe Blutgerinnungsfaktoren B02BD

2. Fachinformation OPTIVATE, Stand: Juni 2012

3. EPAR ADVATE (Scientific Discussion).

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000520/WC500022464.pdf (letzter Zugriff: 18. April 2016)

4. INN. http://www.who.int/medicines/services/inn/BioRevforweb.pdf (letzter Zugriff: 18. April 2016)

5.6 Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	19. April 2016
Stellungnahme zu	Efmoroctocog alfa (Elocta®)
Stellungnahme von	*Novo Nordisk Pharma GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 01.04.2016 hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) eine Dossierbewertung zu Efmoroctocog alfa publiziert. In dieser Dossierbewertung kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen von Efmoroctocog alfa nicht belegt werden konnte. Die Nutzenbewertung erfolgte im Vergleich zur vom G-BA zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT): rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate. Der G-BA hat rekombinante und aus humanem Plasma gewonnene Faktor-VIII-Präparate als Vergleichstherapie festgelegt. Novo Nordisk sieht die beiden Klassen von FVIII-Präparaten als nicht identisch an. Humane FVIII-Präparate zeigen bezüglich ihrer Wirksamkeit in der Prophylaxe schwerer Blutungen keine Unterschiede zu rekombinanten FVIII-Präparaten auf. Allerdings werden rekombinante FVIII-Präparate Blutspender-unabhängig hergestellt und sind somit essentiell für die Versorgungssicherheit der Patienten mit Hämophilie A. Zudem weisen rekombinante FVIII-Präparate aufgrund eines geringeren Risikos der Übertragung Morbiditäts-relevanter, infektiöser Erreger ein unterschiedliches Sicherheitsprofil	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gegenüber aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten auf. Plasma-basierte oder rekombinante FVIII-Präparaten als Vergleichstherapie festzulegen entspricht dem Vorgehen im ähnlich gelagerten Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Turoctocog alfa [1]. Die tragenden Gründe zur Festlegung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa enthalten allerdings den Satz: „Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils (z. B. Entwicklung einer Hemmkörper-Hämophilie) oder des Sicherheitsrisikos (z. B. Infektionsrisiko) evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass eine der oben genannten Therapien regelhaft in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) vorzuziehen ist.“ Novo Nordisk ist der Meinung, dass es Unterschiede in der Sicherheit der plasmatischen und rekombinanten Präparate gibt. Novo Nordisk erachtet es als wichtig, die Unterschiede im Herstellungsverfahren und Sicherheitsprofil klar herauszustellen: Internationale Leitlinien (z.B. Australien, Kanada, UK) differenzieren zwischen plasmatischem FVIII und rekombinantem FVIII-Präparaten bei der Beurteilung klinischer Endpunkte wie Nebenwirkungen und Sicherheitsprofil. In diesen Leitlinien werden rekombi-	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nante FVIII-Präparate als Präparate der ersten Wahl („Goldstandard“) empfohlen. Auch die WFH (World Federation of Hemophilia) unterstützt dies [2-6]. Aus Sicht von Novo Nordisk sollten daher rekombinante FVIII-Präparate als ZVT angesehen werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme.

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, (GTH); Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie, (DGHO). Gemeinsame Stellungnahme der GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Turoctocog alfa - Vorgangsnummer 2014-01-15-D-092. 2014. Adresse: https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Turoctocog%20alfa%20GTH%20DGHO%20Stellungnahme%2020140506.pdf. Aufgerufen am: 21.04.2016.

2. Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation. Guidelines for the treatment of inhibitors in heamophilia A and haemophilia B. 2010. Adresse: https://www.blood.gov.au/haemophilia-guidelines. Aufgerufen am: 21.04.2016.

3. Canadian Hemophilia Society. Factor replacement therapy 2016. Adresse: http://www.hemophilia.ca/en/bleeding-disorders/hemophilia-a-and-b/the-treatment-of-hemophilia/factor-replacement-therapy/. Aufgerufen am: 21.04.2016.

4. Canadian Hemophilia Society. Hemophelia guide - All about hemophilia - A guide for families - Clotting factor therapy. 2001. Adresse: http://www.hemophilia.ca/files/Chapter%2005.pdf. Aufgerufen am: 21.04.2016.

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

6. World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. 2nd edition. 2012. Adresse: http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1472.pdf.

5.7 Stellungnahme des Berufsverbandes der Deutschen Hämostaseologen e.V. (BDDH e.V.)

Datum	<< 01.04.2016 >>
Stellungnahme zu	<< Efmoroctocog alfa, Elocta® >> vom 22.04.2016
Stellungnahme von	<< BDDH-Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen e.V. >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Koscielny, Dr. med. Ute Scholz, Dr. med. Günther Kappert, Dr. med. Wolfgang Mondorf, Priv.-Doz. Dr. med. Rainer Zotz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der BDDH möchte die Stellungnahme vom 01.04.2016 in einigen Punkten ergänzen. Es sollten, auch im Hinblick auf zukünftige Nutzenbewertungen von Faktorenkonzentraten einige wichtige klinisch-hämostaseologische Aspekte ergänzt und berücksichtigt werden.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Koscielny, Dr. med. Ute Scholz, Dr. med. Günther Kappert, Dr. med. Wolfgang Mondorf, Priv.-Doz. Dr. med. Rainer Zotz		
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	
	Dossierbewertung A15-54 **Seite 3-4** **2 Nutzenbewertung** **2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung** **Fragestellung** Anmerkung: Die zweckmäßige Vergleichstherapie sollte auch die Subgruppenanalyse für rekombinante FVIII-Konzentrate zu lassen. Internationale Leitlinien unterscheiden explizit bei der Betrachtung von klinischen Endpunkten, wie Nebenwirkungen, Sicherheit und Wirkung, zwischen plasmatischem FVIII und rekombinantem FVIII-Präparaten, z.B. aus UK, Australien und Kanada. Diese empfehlen sogar rekombinante FVIII-Präparate, obwohl moderne plasmatische FVIII-Präparate heutzutage als sehr sicher (effektive Maßnehmen zur Pathogenentfernung/Inaktivierung) gelten. Dies wird auch von der WFH (World Federation of Hemophilia) unterstützt. Ein Unterschied zeigt sich auch in Abrechung über verschiedene OPS Ziffern im stationärem Bereich in Deutschland. Desweiteren sollten die zukünftigen Pharmakovigilanzdaten, insbesondere zur Inhibitorentwicklung, nicht unberücksichtigt bleiben. Da	

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Koscielny, Dr. med. Ute Scholz, Dr. med. Günther Kappert, Dr. med. Wolfgang Mondorf, Priv.-Doz. Dr. med. Rainer Zotz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	
	dies zum derzeitigen Zeitpunkt noch nicht abschließend beurteilt werden kann, sollte dies in der aktuellen Nutzenbewertung als noch nicht endgültig zu beurteilender Punkt mitaufgenommen werden. **Vorgeschlagene Änderung:** **Ergänzung als 2. Punkt:** **- Rekombinante gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate (Subgruppenanalyse)** **- Nutzenbewertung bzgl. Hemmkörperbildung noch nicht endgültig** (Literatur 1-4)	Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.
	Dossierbewertung A15-54 **Seite 4** **2 Nutzenbewertung** **2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung** **Fragestellung** Anmerkung: Bei der Hämophilie-A Therapie wird der fehlende Gerinnungsfaktor ersetzt. Das Erreichen adäquater Plasmaspiegel (FVIII:c) ist ein wichtiger Parameter für die Wirkung und auch Wirksamkeit. So sind in den Fachinformationen für FVIII-Konzentrate Zielspiegel (FVIII:c)	

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Koscielny, Dr. med. Ute Scholz, Dr. med. Günther Kappert, Dr. med. Wolfgang Mondorf, Priv.-Doz. Dr. med. Rainer Zotz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	
	definiert, die für eine adäquate Blutstillung erreicht werden sollen. Daher sind pharmakokinetische Parameter für die Bewertung patientenrelevante Endpunkte. Pharmakokinetische Parameter sind für die Hämophilietherapie von großer Bedeutung. Im Fall von akuten Blutungsbehandlungen basiert die Dosierung auf der Wiederfindungsrate (Recovery), die im Rahmen der pharmakokinetischen Untersuchungen erhoben wird. Das Dosierungsintervall der Prophylaxe wird anhand des pharmakokinetischen Parameters Halbwertszeit festgelegt. Pharmakokinetik ist die Grundlage für patientenindividuelle Dosis- und Dosierungsanpassungen, somit Grundlage für eine Optimierung der Therapie. Damit möglicherweise auch eine Optimierung der wirtschaftlichen Ressourcen. Zudem ergeben sich unterschiedliche Dosierungen bei Kindern und Erwachsenen. Dies ist bei einer Bewertung evident ! Dabei ist bei dem Einsatz im Kindesalter die Gabe von geringerer Volumina bei gleichbleibender Wirksamkeit besonders bei rekombinanten Produkten möglich. **Vorgeschlagene Änderung:** Die Bewertung erfolgte bzgl. patientenrelevanter Endpunkte **und auch pharmakokinetischer Parameter.** (Literatur 4, 5)	Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV).

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Koscielny, Dr. med. Ute Scholz, Dr. med. Günther Kappert, Dr. med. Wolfgang Mondorf, Priv.-Doz. Dr. med. Rainer Zotz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	
	Dossierbewertung A15-54 **Seite 6-8** **2 Nutzenbewertung** **2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool** Es ist bedauerlich, dass vom pU zur Beurteilung die „real-world“ Daten von den circa 400 Patienten mit Hämophilie A in den USA unter einer Therapie mit Efmoroctocog alfa bzgl. der Versorgungssituation **nicht** vorgelegt werden. Diese Daten des pU wären eine exzellente Basis zur weiteren Nutzenbewertung. Sicherheitsrelevante Fragen sind mit den vorgelegten Daten des pU nicht ausreichend zu beantworten. **Daher sollte dieser Mangel („fehlende Daten zur Versorgungssitutation, obwohl circa 400 Hämophiliepatienten in den USA mit Efmoroctocog alfa über 2 Jahre bereits versorgt werden“) bei der Beurteilung mitaufgeführt werden.** Mit den derzeit vorgelegten Daten des pU ist ein Zusatznutzen nicht erkennbar.	Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Efmoroctocog alfa wie folgt bewertet: Für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII-Mangel) ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Begründung: Der pharmazeutische Unternehmer benennt im Dossier rekombinante und aus humanem Plasma hergestellte Präparate als zweckmäßige Vergleichstherapie. Zum Nachweis des Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa wird jedoch ausschließlich ein nicht adjustierter historischer Vergleich für die prophylaktische Behandlung gegenüber rekombinanten Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparaten vorgelegt. Direkte Vergleichsstudien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen nicht vor. Für den indirekten historischen Vergleich wird ein Studienpool von insgesamt acht Studien identifiziert. Dabei beschränkt sich der pharmazeutische Unternehmer hinsichtlich der relevanten Patientenpopulation nur auf Studien mit vorbehandelten Patienten im Alter von 12 bis 65 Jahren mit schwerer oder moderat schwerer Hämophilie A und hinsichtlich der Intervention auf

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Koscielny, Dr. med. Ute Scholz, Dr. med. Günther Kappert, Dr. med. Wolfgang Mondorf, Priv.-Doz. Dr. med. Rainer Zotz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	
		Studien, die die Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A betrachten. Das Anwendungsgebiet von Efmoroctocog alfa ist jedoch weder hinsichtlich der Altersgruppe, der Vorbehandlung oder des Schweregrades der Hämophilie noch auf die Prophylaxe von Blutungen eingeschränkt, sodass bereits aufgrund der Auswahlkriterien für die relevanten Studien davon auszugehen ist, dass der identifizierte Studienpool nicht vollständig ist. So liegen beispielsweise Ergebnisse zu Kindern unter 12 Jahren sowohl für Efmoroctocog alfa als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie vor, die aufgrund dieser Auswahlkriterien nicht erfasst wurden. Ebenso können so auch keine Daten für eine anlassbezogene Behandlung identifiziert werden. Es fehlt zudem eine systematische Recherche in Studienregistern zur Informationsbeschaffung für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weiterhin traten Mängel hinsichtlich der Selektion der relevanten Studien auf. Mehrere Referenzen sowohl zu Efmoroctocog alfa als auch zu rekombinanten Faktor VIII-Präparaten wurden nicht berücksichtigt, trotz Zutreffens aller zuvor vom pharmazeutischen Unternehmer festgelegten Einschlusskriterien. So wurde für Efmoroctocog alfa die Extensionsstudie 8HA01EXT ausgeschlossen und für

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Koscielny, Dr. med. Ute Scholz, Dr. med. Günther Kappert, Dr. med. Wolfgang Mondorf, Priv.-Doz. Dr. med. Rainer Zotz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	
		rekombinante Faktor VIII-Präparate beispielsweise die potenziell relevante Studien SPINART[31], die POTTER[32] und Parra Lopez 2015[33]. Darüber hinaus betrachtet der pharmazeutische Unternehmer nur die Endpunkte „annualisierte Blutungsepisoden“ und „Verbrauch an Faktor VIII-Präparaten“. Für die Nutzenbewertung sind grundsätzlich alle verfügbaren Ergebnisse aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse heranzuziehen. Gemäß den Anforderungen an das Dossier (Kapitel 5 § 9 Absatz 6 VerfO) sind vom pharmazeutischen Unternehmer alle verfügbaren Ergebnisse von klinischen Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu übermitteln. Die Dossiervorlage für Modul 4 (Kapitel 5 Anlage II Modul 4 Abschnitt 4.2.3 Informationsbeschaffung i.V.m Abschnitt 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung - weitere Untersuchungen) sieht entsprechend eine Recherche auch für weitere Untersuchungen vor, wenn auf Basis solcher Studien der medizini-

[31] Manco-Johnson et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). J Thromb Haemost 2013; 11(6): 1119-1127.

[32] Tagliaferri et al. Benefits of prophylaxis versus on-demand treatment in adolescents and adults with severe haemophilia A: the POTTER study. Thromb Haemost 2015; 114(1): 35-45

[33] Parra Lopez et al. Prospective surveillance study of haemophilia A patients switching from moroctocog alfa or other factor VIII products to moroctocog alfa albumin-free cell culture (AF-CC) in usual care settings. Thromb Haemost 2015; 114(4): 676-684.

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Koscielny, Dr. med. Ute Scholz, Dr. med. Günther Kappert, Dr. med. Wolfgang Mondorf, Priv.-Doz. Dr. med. Rainer Zotz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	
		sche Zusatznutzen bewertet werden soll. Dies gilt sowohl für die bibliographische Recherche (Abschnitt 4.2.3.2) als auch für die Suche in Studienregistern (Abschnitt 4.2.3.3). Die im Rahmen der systematischen Recherche zur Informationsbeschaffung angeführte bibliografische Recherche zu Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie die Studienselektion sind nicht geeignet, einen vollständigen Studienpool sicherzustellen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommene Bewertung der Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beruht damit auf einer unvollständigen Datenlage, welche damit nicht der bestverfügbaren Evidenz entspricht. Die im Rahmen der inhaltlichen Prüfung des Dossiers festgestellte Unvollständigkeit der Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie steht einer Bewertungen der vom pharmazeutischen Unternehmer dargelegten Daten entgegen, stellt jedoch nicht die vom Unterausschuss Arzneimittel am 9. Dezember festgestellte formale Vollständigkeit des Dossiers in Frage (siehe 5. Kapitel §11 Abs.2 Satz 4 VerfO G-BA). Fazit: Der pharmazeutische Unternehmer legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa vor. Der

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Koscielny, Dr. med. Ute Scholz, Dr. med. Günther Kappert, Dr. med. Wolfgang Mondorf, Priv.-Doz. Dr. med. Rainer Zotz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	
		G-BA betrachtet die dargelegten Ergebnisse insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Zusatznutzen von Efmoroctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten zu können. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

Literaturverzeichnis

1. http://www.ukhcdo.org/UKHCDOguidelines.htm
2. http://www.fhs.mcmaster.ca/chr/
3. http://www.blood.gov.au/haemophilia-guidelines
4. http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1472.pdf

5. The Board of the German Medical Association on the Recommendation of the Scientific Advisory Board (Bundesärztekammer), “Chapter 8. Procoagulators. Cross-sectional guidelines for therapy with blood components and plasmaderivatives,” TransfusionMedicine andHemother-apy, vol. 36,no. 6, pp. 409–418, 2009.

oder http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Querschnittsleitlinie_Gesamtdokument-deutsch_07032011.pdf

5.8 Stellungnahme der Biotest AG

Datum	15. 04. 2016
Stellungnahme zu	*Efmoroctocog alfa IQWiG-Bericht 376 A-15-54*
Stellungnahme von	*Biotest AG*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Biotest AG

Allgemeine Anmerkung	
<u>Bedeutung einer Halbwertszeitverlängerung bei der Betrachtung der Quality of Life bei Haemophilie A-Patienten.</u> Das IQWIGs/G-BA geht in seiner Nutzenbewertung generell nicht auf die Wertigkeit bzw. Bedeutung der Halbwertszeitverlängerung (HWZ) als Faktor für eine wesentliche Verbesserung der Lebensqualität der Hämophilie A Patienten ein. Es stellt sich doch hier die grundsätzliche Frage ob eine verlängerte Halbwertszeit ein Faktor für die Lebensqualität bei Hämophilie A Patienten ist. Kann die HWZ die Lebensqualität bei diesen Patienten verbessern? Eine HWZ sollte sich in der Hämophilie A-Therapie in einer Verlängerung der Behandlungsintervalle niederschlagen. Wenn dies zutreffen sollte, würde dies u. a. für den Patienten eine Reduzierung der für ihn notwendigen Behandlungsintervalle, im Vergleich zur etablierten Therapie, bedeuten. Dieser Effekt sollte mit einer Steigerung der persönlichen Lebensqualität einhergehen [1]. Das Wissen um eine individuelle HWZ des Hämophilie-Patienten, die die durchschnittliche Erhöhung der HWZ um den Faktor 1,5 um einiges übertreffen kann sollte schon für sich betrachtet zu einer signifikanten Erhöhung der Lebensqualität führen [2].	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV). Die Verpflichtung eines pharmazeutischen Unternehmers für die Zulassung eines Arzneimittels dessen Qualität, therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachzuweisen, setzt nicht den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der in der GKV-Versorgung etablierten The-rapie voraus. Sinn und Zweck der Bewertung eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff ist es, den therapeutischen Wert eines neuen Arzneimittels im Verhältnis zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermitteln.

Stellungnehmer: Biotest AG

Allgemeine Anmerkung	
Bei dieser Fragestellung spielt allerdings noch eine ganze Reihe von Variablen eine Rolle. Grundsätzlich müsste in diesem Rahmen daher die Frage geklärt werden welche Typen von Messverfahren bei der Bestimmung der Lebensqualität unter einer Faktor-VIII-Therapie überhaupt geeignet sind. Am Ende macht bei der Hämophilie nur eine krankheitsspezifische Erfassung der die Lebensqualität bestimmenden Faktoren einen Sinn. Hier sind der Blutungsstatus und die Anwendungsmodalitäten unter einer Faktor-VIII-Therapie die aussagekräftigsten Größen. Die Forderung sich Systemen anderer Erkrankungsbildern zu bedienen ist schon an sich zum Scheitern verurteilt [3]. Die Beurteilung der Halbwertszeitverlängerung ist für die zukünftige Weiterentwicklung der Hämophilietherapie durch Faktor-VIII-Produkte von so grundsätzlicher Bedeutung, dass letztlich vom IQWIG/G-BA eine umfassende und indikationsspezifische Evaluation dieser Thematik vorgenommen werden sollte.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme.

Literaturverzeichnis

[1] Clotting factors: Stretching time

Savage N**.** *Nature* **515**, S162–S164; 2014; doi:10.1038/515S162a

Changing paradigm of prophylaxis with longer acting factor concen-trates

Carcao M. *Haemophilia*2014 May;20 Suppl 4:99-105. doi: 10.1111/hae.12405 .

[2] Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients

Powell JS. et all. *Blood*; 2012; doi:10.1182/blood-2011-09-382846

[3] Quality of life in haemophilia
Gringeri A. *Haemophilia*; 2008

5.9 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.04.2016
Stellungnahme zu	Efmoroctocog alfa (Elocta®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. April 2016 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Efmoroctocog alfa (Elocta®) von Swedish Orphan Biovitrum GmbH veröffentlicht. Der Wirkstoff Efmoroctocog alfa wird angewendet zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor-VIII-Mangel). Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA die rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate fest. Das IQWiG sah in seiner Bewertung den Zusatznutzen als nicht belegt an, da der Hersteller keine relevanten Daten vorgelegt habe. Zum direkten Vergleich wurden keine Studien identifiziert. Den vorgelegten nicht adjustierten historischen Vergleich stufte das IQWiG als ungeeignet ein.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist intransparent Generell ist anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Herleitung der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend erklärt bzw. begründet wurde. Dabei geht es insbesondere um die Auslegung des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören." Um die Entscheidung des G-BA 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. Angesichts der vorliegenden Erkenntnisse aus den Stellungnahmeverfahren zu den abgeschlossenen Verfahren (Simoctocog alfa, Turoctocog alfa) erscheint es erforderlich, die Festlegung des G-BA „rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate" zu hinterfragen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wäre insb. kritisch zu überprüfen, inwiefern die vom G-BA genannten Alternativen als gleichwertig (und damit beliebig austauschbar) anzusehen sind und somit gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage kommen oder ggf. für bestimmte Teilpopulationen in einem Ergänzungsverhältnis zueinander stehen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme.

5.10 Stellungnahme der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	22. April 2016
Stellungnahme zu	Efmoroctocog alfa
Stellungnahme von	DGHO und GTH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO und GTH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Zusammenfassung Die Frühe Nutzenbewertung von Efmoroctocog alfa (Elocta®) ist das dritte Verfahren zur frühen Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels für die Therapie und Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie A. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie entweder rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor-VIII-Präparate festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat sich zum Nachweis der Wirksamkeit für den indirekten Vergleich mit den Ergebnissen von 8 publizierten Studien zu rekombinanten FVIII-Präparaten bei vergleichbaren Patientenkollektiven entschieden. Er sieht für Efmoroctocog alfa den Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Der IQWiG-Bericht sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an. Unsere Anmerkungen sind: • Efmoroctocog alfa ist ein weiteres, hoch wirksames rekombinantes Faktor-VIII(FVIII)-Präparat für Patienten mit substitutionspflichtiger Hämophilie A. Besonderheit ist die längere Halbwertszeit durch eine Verzögerung des lysosomalen Abbaus. • Der G-BA hat sowohl rekombinante als auch aus humanem Plasma gewonnene Faktor-VIII-Präparate als Vergleichstherapie festgelegt. Mangels einer randomisierten Studie vergleicht der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse von Efmoroctocog alfa mit publizierten Ergeb-	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO und GTH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nissen von 7 anderen, rekombinanten FVIII-Präparaten in 8 Studien. Dabei zeigt sich eine vergleichbare oder niedrigere Blutungsrate unter Efmoroctocog alfa. • Eine Bildung von Anti-FVIII-Antikörpern wurde unter Efmoroctocog alfa in der Zulassungsstudie nicht beobachtet. • Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich mit plasmatischen FVIII-Präparaten fehlen. Die Anforderungen der Zulassungsbehörden unterscheiden sich bei Gerinnungspräparaten erheblich von der Methodik der Nutzenbewertung. Alle bisher eingereichten Dossiers zu neuen FVIII-Präparaten waren unvollständig für eine Nutzenbewertung. Die längere Halbwertszeit von Efmoroctocog alfa kann die mediane Blutungsrate senken, die Behandlungssicherheit steigern und die Lebensqualität der Patienten verbessern. Das wären sinnvolle Endpunkte einer randomisierten Phase-III-Studie zur Erfassung des Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa.	
2. Einleitung Hämophilie A ist eine seltene, X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung des Gerinnungssystems mit verminderter oder fehlender Synthese von Faktor VIII. Klinisch werden die Schweregrade leicht, mittelschwer und schwer unterschieden. Sie korrelieren mit dem Ausmaß des Faktor-VIII-Mangels [1]. Im Jahr 2014 wurden 3.766 Patienten mit Hämophilie A an das Deutsche Hämophilie-Register gemeldet [2]. Der relative Anteil von Patienten mit schwerem Verlauf betrug 59%. 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	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO und GTH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
in Gelenke, insbesondere in die stärker beanspruchten Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke. Rezidivierende Blutungen können zu Destruktionen mit Versteifungen führen. Vor allem die Hämophilie-Arthropathie ist ein wesentlicher Faktor in der langfristigen Morbidität und Invalidisierung der Hämophilie-Patienten.	
3. Stand des Wissens Die Betreuung von Patienten mit Hämophilie A hat in den letzten Jahrzehnten erhebliche Fortschritte gemacht [3]. Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie A, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung vergleichbar [4]. Für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie A stehen in Deutschland Plasma-basierte und rekombinante FVIII-Präparate zur Verfügung. In beiden 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 ≥90% zur Beherrschung von typischen Blutungen z. B. in große Gelenke. Die Anforderungen der Zulassungsbehörden an neue Gerinnungsprodukte sehen den Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit an definierten, relativ kleinen Patientenpopulationen vor. Diese Anforderungen unterscheiden sich grundsätzlich von den methodischen Vorgaben der frühen Nutzenbewertung. Ein kritisches Problem in der Betreuung von Patienten mit Hämophilie A ist die Entwicklung von Alloantikörpern ("Hemmkörper") gegen FVIII [5]. Die kumulative Inzidenz liegt bei 20-35%. Einige Inhibitoren bilden sich spontan zurück, andere können zum Krankheitsbild der Hemmkörper-Hämophilie führen und erfordern aufwändige Maßnahmen zur Induktion einer Immuntoleranz [6]. In einer aktuel-	Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO und GTH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
len, randomisierten Studie war das Risiko für die Bildung inhibitorischer Alloantikörper bei rekombinanten Präparaten auf das fast Zweifache gegenüber plasmatischen Präparaten erhöht [7]. Ein weiteres belastendes Problem ist die kurze Halbwertszeit der verfügbaren FVIII-Präparate. Bei Efmoroctocog alfa wurde ein rekombinantes FVIII-Molekül mit einem Fc-Fragment von humanem Immunglobulin G1 fusioniert. Das Fc-Fragment bindet an den neonatalen Fcγ-Rezeptor und nutzt damit einen physiologischen Weg, mit dem Immunglobuline vor lysosomalem Abbau geschützt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO und GTH

<table>
<tr><td>Seite,
Zeile</td><td>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>4. Dossier und Bewertung von Efmoroctocog alfa

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat die Behandlung mit Plasma-basierten oder rekombinanten FVIII-Präparaten als Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht dem Vorgehen in den ähnlich gelagerten Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Simoctocog alfa und Turoctocog alfa.</td><td><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u>

Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substitutionspflichtige 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.</td></tr>
<tr><td></td><td>4. 2. Studien

Basis des Dossiers ist 997HA301, eine Phase-III-Studie mit partieller Randomisation, siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Design der Zulassungsstudie zu Efmoroctocog alfa
<table><tr><td>Arm</td><td>Behandlung</td><td>Efmoroctocog - Applikation</td><td>N</td></tr><tr><td>1</td><td>individuelle Prophylaxe</td><td>25-65 IU/kg alle 3-5 Tage</td><td>118</td></tr></table></td><td>Für die frühe Nutzenbewertung von Efmoroctocog alfa nach §35a SGB V wurden keine direkt-vergleichende Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII-Mangel) ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung: Der pharmazeutische Unternehmer benennt im Dossier rekombinante und aus humanem Plasma hergestellte Präparate als zweckmäßige Vergleichstherapie. Zum Nachweis des Zusatznut-</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: DGHO und GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	
	<table><tr><td>2</td><td>wöchentliche Prophylaxe</td><td>65 IU/kg wöchentlich</td><td>24</td></tr><tr><td>3</td><td>Behandlung bei Bedarf</td><td>10-50 IU/kg,</td><td>23</td></tr></table> Alle Patienten, die bisher regelmäßig prophylaktisch behandelt wurden, wurden in Arm 1 aufgenommen. Patienten, die bisher nach Bedarf behandelt wurden, konnten entweder in Arm 1 aufgenommen werden oder zwischen den Armen 2 und 3 randomisiert werden. Ergebnisse sind in einem Peer-Review Journal publiziert [8]. Grundlage des Dossiers sind die Patienten im Arm A. Diese Patienten wurden nicht randomisiert. Der pharmazeutische Unternehmer akzeptiert formal alle zugelassenen Präparate als Vergleichstherapie. Er führt eine Literaturrecherche zu publizierten Studien mit rekombinanten FVIII-Präparaten durch, in denen die Endpunkte mit denen der Zulassungsstudie 997HA301 übereinstimmen, und nimmt diese publizierten Daten als Vergleich. Es liegt keine randomisierte Studie zum Vergleich zu Efmoroctocog alfa mit einem oder mehreren, anderen FVIII-Präparaten vor.	zens von Efmoroctocog alfa wird jedoch ausschließlich ein nicht adjustierter historischer Vergleich für die prophylaktische Behandlung gegenüber rekombinanten Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparaten vorgelegt. Direkte Vergleichsstudien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen nicht vor. Für den indirekten historischen Vergleich wird ein Studienpool von insgesamt acht Studien identifiziert. [...]

Stellungnehmer: DGHO und GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	
	4. 3. Endpunkte **4. 3. 1. Mortalität** 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.	Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV). Die nachfolgenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	4. 3. 2. Morbidität Die Bundesärztekammer hat die Ziele für Hämophilie-Patienten in ihrer Querschnittsleitlinie spezifiziert [1]. Ziele der Behandlung der Hämophilie A sind - die Verhütung von Blutungen - die Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und Folgeschäden - die Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen - die Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben. Die prophylaktische Gabe von Efmoroctocog alfa führte zu einer medianen Anzahl annualisierter Blutungsepisoden von 1,6. Dieser Wert liegt niedriger als der Mittelwert der gepoolten, vom pU ausgewählten Vergleichsstudien.	Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO und GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	
	Methodisch gibt diese Berechnung einen Einblick in die mögliche Wirksamkeit von Efmoroctocog alfa im Vergleich zu anderen rekombinanten FVIII-Präparaten. Da die Patientenpopulationen in den Studien sehr unterschiedlich sind in Bezug auf relevante Faktoren wie Alter der Patienten, Herkunft und Behandlungsregion, Dauer und Intensität der Vortherapie, das eingesetzte FVIII-Präparat u. a. ist der Vergleich als orientierend zu werten.	
	4. 3. Nebenwirkungen Die Rate von Alloantikörpern ist unter Efmoroctocog alfa sehr niedrig. Bei insgesamt 165 Patienten traten keine inhibitorischen Antikörper auf.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	5. Ausmaß des Zusatznutzens Efmoroctocog alfa ist ein weiteres, hoch wirksames Präparat zur Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Die Wirksamkeit liegt im Bereich anderer FVIII-Präparate, vielleicht ist sie höher. Die Rate inhibitorischer Antikörper ist niedrig. Das Innovative an Efmoroctocog alfa ist die längere Halbwertszeit aufgrund des verzögerten lysosomalen Abbaus. Das kann die mediane Blutungsrate senken und die Behandlungssicherheit steigern. Längere Injektionsintervalle können auch die Lebensqualität der Patienten steigern. Das wären	Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Efmoroctocog alfa wie folgt bewertet: Für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII-Mangel) ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Begründung: Der pharmazeutische Unternehmer benennt im Dossier rekombinante und aus humanem Plasma hergestellte Präparate als zweckmäßige Vergleichstherapie. Zum Nachweis des Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa wird jedoch ausschließlich ein nicht adjustierter

Stellungnehmer: DGHO und GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	
	sinnvolle Ziele einer randomisierten Phase-III-Studie zur Erfassung des Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa.	historischer Vergleich für die prophylaktische Behandlung gegenüber rekombinanten Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparaten vorgelegt. Direkte Vergleichsstudien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen nicht vor. Für den indirekten historischen Vergleich wird ein Studienpool von insgesamt acht Studien identifiziert. Dabei beschränkt sich der pharmazeutische Unternehmer hinsichtlich der relevanten Patientenpopulation nur auf Studien mit vorbehandelten Patienten im Alter von 12 bis 65 Jahren mit schwerer oder moderat schwerer Hämophilie A und hinsichtlich der Intervention auf Studien, die die Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A betrachten. Das Anwendungsgebiet von Efmoroctocog alfa ist jedoch weder hinsichtlich der Altersgruppe, der Vorbehandlung oder des Schweregrades der Hämophilie noch auf die Prophylaxe von Blutungen eingeschränkt, sodass bereits aufgrund der Auswahlkriterien für die relevanten Studien davon auszugehen ist, dass der identifizierte Studienpool nicht vollständig ist. So liegen beispielsweise Ergebnisse zu Kindern unter 12 Jahren sowohl für Efmoroctocog alfa als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie vor, die aufgrund dieser Auswahlkriterien nicht erfasst wurden. Ebenso können so auch keine Daten für eine anlassbezogene Behandlung identifiziert werden.

Stellungnehmer: DGHO und GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	
		Es fehlt zudem eine systematische Recherche in Studienregistern zur Informationsbeschaffung für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weiterhin traten Mängel hinsichtlich der Selektion der relevanten Studien auf. Mehrere Referenzen sowohl zu Efmoroctocog alfa als auch zu rekombinanten Faktor VIII-Präparaten wurden nicht berücksichtigt, trotz Zutreffens aller zuvor vom pharmazeutischen Unternehmer festgelegten Einschlusskriterien. So wurde für Efmoroctocog alfa die Extensionsstudie 8HA01EXT ausgeschlossen und für rekombinante Faktor VIII-Präparate beispielsweise die potenziell relevante Studien SPINART[34], die POTTER[35] und Parra Lopez 2015[36]. Darüber hinaus betrachtet der pharmazeutische Unternehmer nur die Endpunkte „annualisierte Blutungsepisoden“ und „Verbrauch an Faktor VIII-Präparaten“. Für die Nutzenbewertung sind grundsätzlich alle verfügbaren Ergebnisse aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse heranzuziehen.

[34] Manco-Johnson et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). J Thromb Haemost 2013; 11(6): 1119-1127.

[35] Tagliaferri et al. Benefits of prophylaxis versus on-demand treatment in adolescents and adults with severe haemophilia A: the POTTER study. Thromb Haemost 2015; 114(1): 35-45

[36] Parra Lopez et al. Prospective surveillance study of haemophilia A patients switching from moroctocog alfa or other factor VIII products to moroctocog alfa albumin-free cell culture (AF-CC) in usual care settings. Thromb Haemost 2015; 114(4): 676-684.

Stellungnehmer: DGHO und GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	
		Gemäß den Anforderungen an das Dossier (Kapitel 5 § 9 Absatz 6 VerfO) sind vom pharmazeutischen Unternehmer alle verfügbaren Ergebnisse von klinischen Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu übermitteln. Die Dossiervorlage für Modul 4 (Kapitel 5 Anlage II Modul 4 Abschnitt 4.2.3 Informationsbeschaffung i.V.m Abschnitt 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung - weitere Untersuchungen) sieht entsprechend eine Recherche auch für weitere Untersuchungen vor, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet werden soll. Dies gilt sowohl für die bibliographische Recherche (Abschnitt 4.2.3.2) als auch für die Suche in Studienregistern (Abschnitt 4.2.3.3). Die im Rahmen der systematischen Recherche zur Informationsbeschaffung angeführte bibliografische Recherche zu Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie die Studienselektion sind nicht geeignet, einen vollständigen Studienpool sicherzustellen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommene Bewertung der Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beruht damit auf einer unvollständigen Datenlage, welche damit nicht der bestverfügbaren Evidenz entspricht. Die im Rahmen der inhaltlichen Prüfung des Dossiers festgestellte Unvollständigkeit der Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie steht einer Bewertungen der vom pharmazeutischen Unternehmer dargelegten Daten entgegen, stellt jedoch nicht die vom Unterausschuss Arzneimittel am 9. Dezember festgestellte

Stellungnehmer: DGHO und GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	
		formale Vollständigkeit des Dossiers in Frage (siehe 5. Kapitel §11 Abs.2 Satz 4 VerfO G-BA). Fazit: Der pharmazeutische Unternehmer legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa vor. Der G-BA betrachtet die dargelegten Ergebnisse insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Zusatznutzen von Efmoroctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten zu können. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. Auflage, Dtschl. Ärzteblatt 105:A2121, 2008.

2. Deutsches Hämophilieregister, Stand vom 9. 11. 2015. http://www.pei.de/DE/infos/fach-kreise/dhr-deutsches-haemophilieregister/daten/berichte/dhr-berichte-node.html

3. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al.: Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med 357:535-544, 2007. PMID: 17687129

4. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ et al.: Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. Blood 110:815-825, 2007. DOI: 10.1182/blood-2006-10-050435

5. Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G et al.: Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. Blood 109:4693-4697, 2007.

6. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R et al.: Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. N Engl J Med 368:231-239, 2013.

7. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I et al.: Source of Factor VIII replacement (PLASMATIC OR RECOMBINANT) and incidence of inhibitory alloantibodies in previously untreated patients with severe hemophilia A: The multicenter randomized Sippet Study. ASH Annual Meeting 2015, Abstract 5. https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/Paper82866.html

8. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV et al.: Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. Blood 123:317-325, 2014. DOI:

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Efmoroctocog alfa

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Mai 2016
von 16.36 Uhr bis 17.02 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Swedish Orphan Biovitrum GmbH:**

Frau Försterling
Herr Dr. Trilling
Herr Dr. Schröder
Herr Zucca

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

Frau Dr. Reichert
Herr Hruschka

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

Herr Dr. Dintsios
Herr Dr. Kunze

Angemeldete Teilnehmer der Firma **CSL Behring GmbH:**

Frau Dr. Averwerser
Herr Dr. Schuster

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Octapharma GmbH:**

Frau Feddern
Frau Gough

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung:**

Herr. Dr. Klamroth

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

Herr Dr. Dr. Bassus

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Biotest AG:**

Herr Dr. Becker
Frau Barlozek

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 16.36 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Seien Sie herzlich willkommen zur heutigen Anhörung im Rahmen des frühen Nutzenbewertungsverfahrens. Wir sind deutlich über die Zeit; wir hatten zwei Anhörungen, die sehr lange gedauert haben. Deshalb bitte ich um Entschuldigung; manchmal müssen Dinge auch ausführlicher diskutiert werden.

Zur Basisdossierbewertung des IQWiG haben Stellung genommen Swedish Orphan Biovitrum GmbH als pU, Octapharma GmbH, CSL Behring GmbH, Bayer Vital GmbH, Baxalta Deutschland GmbH, Novo Nordisk Pharma GmbH, BDDH e. V., Biotest AG, Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V., die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.

Ich begrüße zum heutigen mündlichen Anhörungstermin – für das Protokoll –Frau Försterling, Herrn Dr. Trilling, Herrn Dr. Schröder, Herrn Zucca, Frau Dr. Reichert, Herrn Hruschka, Herrn Dr. Dintsios, Herrn Dr. Kunze, Frau Dr. Averwerser, Herrn Dr. Schuster, Frau Feddern, Herrn Fliegner, Herrn Prof. Wörmann, Herrn Dr. Klamroth, Herrn Dr. Dr. Bassus, Herrn Dr. Becker, Frau Barlozek und Herrn Dr. Rasch.

Ist jemand hier, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit, einführend zur Dossierbewertung des IQWiG Stellung zu nehmen.

Für mich wären folgende Fragen wichtig, die dann auch noch etwas vertieft werden müssten. Zur ZVT: Sind ausschließlich die rekombinanten Faktorpräparate zweckmäßig? Dann vielleicht in Richtung der Kliniker: Für wen kommt Routineprophylaxe infrage, für wen eine Bedarfsbehandlung? Wie unterscheiden sich diese Patientengruppen? Dann wäre die klinische Relevanz der Verlängerung des Dosierungsintervalls wichtig, außerdem die Frage zur vergleichende Beobachtungsstudie, die der pU - Start: Ende 2016 - plant: Wann wären hier Ergebnisse erwartbar?

Dann hätte ich noch die Frage: Gibt es auch Daten für therapienative Patienten? In Studien wurden ja nur vorbehandelte Patienten untersucht. Da wäre das Interesse, einen breiten Datenpool zu haben. Das aber nur als Anregung.

Wer möchte beginnen? –Herr Trilling, bitte schön.

Herr Dr. Trilling (Swedish Orphan Biovitrum GmbH):

Vielen Dank, Herr Vorsitzender, für diese Einführung. Sie haben einige Punkte angesprochen, die wir gern hier diskutieren möchten.

Meine Damen, meine Herren, wir freuen uns sehr, dass wir hier im Rahmen der Anhörung die Möglichkeit haben, mit Ihnen zu diskutieren und auch Antworten auf noch offene Fragen zu geben. Sobi nimmt erst zum zweiten Mal an einer Anhörung des G-BA teil. Deswegen würde ich mit Ihrem Einverständnis, weil wir wahrscheinlich auch noch nicht so bekannt sind, die Möglichkeit nutzen, Ihnen Sobi kurz vorzustellen:

Swedish Orphan Biovitrum - kurz Sobi - ist ein schwedisches mittelständisches Biotech-Unternehmen, das direkt aus dem Karolinska-Institut hervorgegangen ist und seinen Sitz in Stockholm in Schweden hat. Die deutsche Niederlassung befindet sich gerade im Umzug und wird ab Juni 2016 in Martinsried bei München beheimatet sein. Das Unternehmen hat sich ausschließlich auf die Entwicklung und den Vertrieb von Medikamenten für sehr seltene Erkrankungen fokussiert und hat einige Präparate im Portfolio, die ohne jede Übertreibung lebensrettend sind. Wir möchten gern den Patienten, die an diesen seltenen Erkrankungen leiden, und ihren Familien eine Verlängerung und auch eine Verbesserung des Lebens ermöglichen. Im Portfolio sind aus unserer Sicht einige Präparate, die diesem Anspruch gerecht werden.

Lassen Sie mich kurz die Teilnehmer vonseiten Sobi vorstellen. Ich beginne mit Frau Lisa Försterling zu meiner Linken. Sie hat uns bei der Entwicklung des Dossiers unterstützt und ist von Hause aus Biochemikerin. Sie wird die statischen und methodischen Fragen aus dem Kreis beantworten. Ganz außen sitzt Fabrizio Zucca; er ist von Hause aus Gesundheitsökonom, hat die Entwicklung des Dossiers im Hause Sobi geleitet und wird Fragen beispielsweise zu Epidemiologiekosten der Therapie oder auch zu Daten aus der Versorgungrealität beantworten. Herr Dr. Schröder, ebenfalls von Hause aus Biochemiker, hat von medizinischer Seite die Entwicklung des Dossiers geleitet und wird entsprechende Fragen beantworten.

Mein Name ist Dr. Thomas Trilling. Ich bin von Hause aus Mediziner und freue mich, Swedish Orphan als Geschäftsführer des Unternehmens hier vertreten zu können. Ich würde gern Ihre Fragen entgegennehmen und entweder kurz selbst beantworten oder entsprechend den thematischen Bezügen an die Kollegen weiterleiten.

Damit würde ich zum inhaltlichen Teil übergehen und Ihnen kurz ELOCTA und sein Indikationsgebiet vorstellen. Zunächst ist Ihnen sicherlich aus vorherigen Verfahren bekannt, dass die Hämophilie A einer lebenslangen prophylaktischen Therapie bedarf, insbesondere bei sehr schwerer Ausprägung, um lebensbedrohliche gravierende Folgeschäden zu vermeiden oder zumindest zu minimieren. Zu Blutungen kommt es gehäuft, wenn die Konzentration des Faktors VIII im Blut der Patienten unter bestimmte Werte oder Konzentrationen fällt. Fachkreise sind sich relativ einig, dass diese Grenze bei 1 % liegt.

Wie eine Arbeit von Oldenburg aus dem Jahr 2015 zeigt, sind auch heute lebensbedrohliche, beispielsweise intrakranielle Blutungen oder Gelenkschäden in der Hämophilie alles andere als selten, da die bisherigen Therapie noch keinen idealen Schutz bietet. Aufgrund der recht kurzen Halbwertszeit unterschreiten die Patienten recht regelhaft während des zugelassenen Dosierungsintervalls diese kritische 1-%-Schwelle.

Ich würde damit zu ELOCTA kommen und mit den Worten der WHO beginnen: Die nächsten Stufen des Fortschritts sind die Entwicklung von Faktor-VIII-Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit und die somatische Gentherapie.

Über diese nächste Stufe des Fortschritts in der Hämophilie sprechen wir heute, denn es geht um ELOCTA.

Ganz kurz zum Molekül: ELOCTA ist das erste vollständig rekombinante Faktor VIII-FC-Fusionsprotein, das eine verlängerte Halbwertszeit für die Therapie der Hämophilie A mit erheblichen Vorteilen für die Patienten bietet. Der Mechanismus der Halbwertszeitverlängerung, nämlich diese FC-Fusion, ist physiologisch, sie ist bereits relativ weit verbreitet und wird seit über einem Jahrzehnt auch in anderen Indikationsgebieten angeboten. ELOCTA wird vollständig abgebaut, es kommt also zu keiner Akkumulation.

Das Molekül ist relativ smart. Warum ist es smart, was soll das bedeuten? ELOCTA nutzt die Bindung an den neonatalen FC-Rezeptor, der lebenslang exprimiert wird, und wird dadurch teilweise aus dem Blutkreislauf wieder in die Zelle internalisiert und dadurch vor dem lysosomalen Abbau geschützt. Damit kommt es zu der Halbwertszeitverlängerung. Dieser Mechanismus der FC-Bindung – das ist das humane Immunglobulinfragment – wird auch mit einer geringeren Immunogenität der Substanz in Verbindung gebracht, was in der Hämophilie enorm wichtig ist. Zudem wird ELOCTA in der menschlichen HEK-Zelle exprimiert und produziert. Auch dieser Punkt wird mit einer geringeren Immunogenität in Verbindung gebracht, denn es sind in dem Präparat keinerlei tierische Proteoglykane mehr enthalten. Die meisten herkömmlichen Faktor-VIII-Präparate werden in tierischen Zellen produziert.

Der Vorsitzende macht aus gutem Grund regelmäßig darauf aufmerksam, dass man als Hersteller nicht das ganze Dossier und die Stellungnahme vorlesen soll. Das mache ich mir gern zu eigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Obwohl: Das hatten wir heute schon zweimal – da können Sie ruhig auch noch einmal.

Herr Dr. Trilling (Swedish Orphan Biovitrum GmbH):

Ich würde mich heute gern auf drei Punkte konzentrieren, um Ihrem Vorschlag nachzukommen, denn ich glaube, dass diese drei Punkte wirklich relevant sind, dass sie sehr vielversprechend sind und auch im Vergleich zum Stand des Dossiers ganz besondere neue Erkenntnisse darstellen. Das sind erstens Daten zur Pharmakokinetik von ELOCTA, und zwar im direkten Vergleich zum bisherigen Goldstandard der Therapie. Das ist das Advate. Die Pharmakokinetik von ELOCTA ist die Basis und auch die Erklärung für die Wirkung von ELOCTA, denn eine Einheit ELOCTA führt dazu, dass die Patienten 1,5-Mal so lange vor Blutungen geschützt sind bzw. dass deren Wert oberhalb der kritischen Schwelle von 1 % bleibt im Vergleich zu herkömmlichen Präparaten. Diese Tatsache zeigt sich auch dadurch, dass entsprechend SmPC ELOCTA nur alle drei bis fünf Tage entsprechend der Zulassung verabreicht wird im Gegensatz zu den herkömmlichen Präparaten, die alle zwei bis drei Tage verabreicht werden.

Der zweite Punkt ist die herausragende Wirksamkeit, die sich im Vergleich zu herkömmlichen Faktor-VIII-Präparaten bereits in den pivotalen Studien gezeigt hat. Dort sind sehr niedrige Blutungsraten mit einer jährlichen Blutungsrate von 1,6 gezeigt. Und wir haben jetzt in der Extensionsstudie ASPIRE – das ist eine Verlängerungsstudie, wo gerade der zweite Datenschnitt stattgefunden hat – und auch in den Real-World-Evidenz-Daten, die wir Ihnen im Rahmen des Statements nachgereicht haben, weil sie auch ganz neue Daten darstellen, zeigen können, dass die niedrigen Blutungsraten entweder gehalten oder in der Langzeitanwendung weiter unterboten worden sind und gleichzeitig der Faktorverbrauch von Faktor VIII FC im Vergleich zu den pivotalen Studien entweder auf dem niedrigen Niveau gehalten oder sogar weiter reduziert werden konnte.

Der dritte ganz wichtige Punkt - das ist zumindest aus Sicht vieler Behandler wahrscheinlich das Spannendste - sind die außergewöhnlichen Daten zu einer sehr guten Sicherheit des Präparates, und zwar in zweierlei Hinsicht: einmal, was die Sicherheit selber angeht, und zum zweiten zur Behandlung der sehr schwerwiegenden und der schwerwiegendsten Nebenwirkungen überhaupt in der Hämophilie A, nämlich der Hemmkörper-Eradikation mittels einer sogenannten Immuntoleranzinduktion.

Ganz allgemein kann man sagen: ELOCTA ist sehr, sehr gut verträglich. In den Studien wurde kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf ELOCTA zurückgeführt. Kein Patient hat aufgrund von Nebenwirkungen die Therapie abgebrochen. Zudem scheint sich die Vermutung der sehr niedrigen Immunogenität in der Praxis zu bestätigen, denn in den Studien ist bis dato noch kein einziger Hemmkörper aufgetreten, und auch in den Real-World-Evidenz-Daten, die vorliegen, ist die Hemmkörperinzidenz ungewöhnlich niedrig.

Zusätzlich - und das ist wahrscheinlich das Beste an den Daten - sind Patienten mit dieser Immuntoleranzinduktionstherapie behandelt worden, und dort sind jetzt erstmalig vier Fälle publiziert. Diese Hemmkörper, die bei Patienten auftreten, sind tatsächlich die schwerste Nebenwirkung in der Hämophilie A, sie tritt von der Inzidenz her bei 20 bis 30 % der Patienten auf. Sie müssen sich vorstellen, dass diese Patienten in eine Phase zurückkatapultiert sind, wo es noch keine Faktor-VIII-Therapie gab. Sie bluten wieder unkontrolliert und werden dann mit einer sehr aggressiven Therapie über 6 bis 12, manchmal 24 Monate mit ultrahohen Dosen von Faktor VIII behandelt.

Die Patienten, die jetzt mit ELOCTA - wie kürzlich publiziert - behandelt worden sind, haben allesamt mit deutlich niedrigeren Dosen und innerhalb von 4 bis 12 Wochen den Hemmkörper eradiziert, was ein außergewöhnliches Ergebnis ist und auch von den Fachgruppen mehr als das „statische Grundrauschen“ angesehen wird.

Zusammenfassend: ELOCTA kann als erstes und bis jetzt einziges Produkt den Behandlungsstandard der Patienten mit Hämophilie A deutlich verbessern. Der Arzt kann selber entscheiden, ob er entweder den Blutungsschutz für die Patienten - die Protektion - erhöhen will, und damit einen deutlich höheren Spiegel erreicht, oder - wenn Patienten bereits gut therapiert sind - kann er das Dosierungsintervall strecken, damit den Burden-of-Disease reduzieren und gleichzeitig Dosis einsparen.

Zudem lassen die ersten Ergebnisse einer Immuntoleranzinduktion mit ELOCTA zur Hemmkörperallokation im Sinne der Patienten auf einen Durchbruch hoffen.

Ich möchte mit den Worten einer der anerkanntesten Hämophilie-Behandlerinnen in Europa schließen, die gesagt hat: Es ist sehr, sehr schwer, Patienten, einen Patiententypus oder eine Patientengruppe zu identifizieren, die nicht von der Umstellung auf ELOCTA erheblich profitieren würde.

Auf der Basis der im Dossier dargestellten und diesen sich neu ergebenden Argumente plädieren wir trotz des Fehlens von direkten Vergleichsstudien - was in der Indikation bis dato ja üblich ist - mit Nachdruck als Ergebnis der frühen Nutzenbewertung für einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Ich komme damit zum Ende: Wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen und beantworten gern offene Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. Ich würde gern mit einer Frage an die DGHO und die GTH beginnen. Sie haben sich in Ihrer Stellungnahme auch sehr intensiv mit den Daten auseinandergesetzt und kommen zu dem Ergebnis, dass aus den vorgelegten Daten ein Zusatznutzen nicht ableitbar ist. Da wird wörtlich formuliert: Wirksamkeit von ELOCTA ist vergleichbar mit anderen Präparaten. Vielleicht ist sie auch höher. - Dann heißt es: Längere Halb-

wertszeit kann die mediane Blutungsrate senken und die Behandlungssicherheit steigern. Längere Injektionsintervalle können auch die Lebensqualität der Patienten steigern. Dies wären sinnvolle Endpunkte in einer Phase-III-Studie zur Erfassung des Zusatznutzens.

Heute haben wir eben Erwartungen, Hoffnungen, Vermutungen, die das möglicherweise nahelegen, aber jetzt nicht Gegenstand der zugrunde liegenden Untersuchungen waren. Ich würde im Anschluss an das flammende Plädoyer des pharmazeutischen Unternehmers gern die beiden anwesenden Fachgesellschaften fragen, wie sie das Zusatznutzen- oder das Nutzenprofil von ELOCTA auf der Basis der hier vorgelegten Daten einschätzen und wie sie die Erhöhung der Compliance des Patienten und der Anwendungsfreundlichkeit durch den dreitägigen Rhythmus bewerten und die verlängerte Halbwertszeit, auf die sehr ausführlich eingegangen worden ist, die sicherlich Auswirkungen auf das Sicherheitsprofil haben kann. Herr Wörmann vielleicht zunächst und dann Herr Klamroth.

Herr Prof. Dr. Wörmann (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie):

Ich glaube, dass man auch bei diesen Patienten randomisierte Studien machen kann. Wir haben es schon oft diskutiert. Hämophilie ist eine ganz besondere Krankheit früher ganz besonders geschützter Kinder. Es gab lange die Überzeugung, dass man das nicht tun darf. Ich glaube, dass der pharmazeutische Unternehmer mit sieben relativ großen Phase-I-II-Studien hier schon relativ weit gegangen ist und seine Daten verglichen hat. Trotzdem ist es Indirektologie, das kann alles so sein, kann aber auch ein bisschen anders sein, weil eben alles Selektionsparameter wären.

Also ich bleibe dabei: Ja, grundsätzlich kann ich nichts dagegen sagen; es macht einen guten Eindruck. Aber ob das jetzt Cherry-Picking ist oder man doch eine Phase-III-Studie machen sollte? Ich glaube, dass das kein Ersatz für eine Phase-III-Studie ist. Das sind die negativen Dinge.

Das Besondere ist in der Tat, und darin sehe ich den großen Vorteil, dass es eine deutlich längere Halbwertszeit hat. Sie haben so höflich argumentiert: Ja, dann hat man einen viel höheren Schutz, dann machen wir einen viel höheren Spiegel. – Das ist nicht das, was Krankenkassen primär wollen, auch nicht das, was wir primär wollen, sondern der große Gewinn wäre, dass nicht Burden-of-Disease, sondern Burden-of-Treatment für diese Patienten gelindert wird. – Dafür ist, glaube ich, Herr Klamroth der Richtige.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Herr Klamroth, bitte.

Herr Dr. Klamroth (Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung):

Herr Wörmann hat es schon angedeutet. Die Patienten müssen sich das heutzutage in der Hämophilie A jeden zweiten Tag intravenös injizieren. Das machen sie in der Regel in Selbstbehandlung. Wenn man das jetzt nur noch jeden dritten oder vierten Tag machen müsste, hätte das aus Patientensicht einen Vorteil.

Die vermehrte Wirksamkeit, die von der Firma angesprochen wird, würde ich so nicht unterschreiben. Wir haben einen hohen Standard der Therapie, und wenn Patienten sich ihren Faktor VIII täglich oder regelmäßig injizieren, können sie das gleiche therapeutische Ergebnis auch mit den herkömmlichen Faktoren erreichen.

Verlängerte Halbwertszeit würde ganz klar nur den Burden-of-Treatment senken, dass sie sich bei gleichem Effekt eben seltener injizieren müssen.

Was ich interessant finde und was hoffnungsvoll stimmt, wofür es aber noch keine Belege und Daten gibt, wäre die verminderte Immunogenität, denn das ist wirklich momentan die größte Nebenwirkung der Therapie, dass diese Patienten Antikörper gegen den Faktor VIII entwickeln können, der den Faktor VIII neutralisiert und uns die Therapie erheblich erschwert. Da haben wir große Hoffnungen, aber bewiesen ist leider noch nichts.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Danke schön.- Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser (IQWiG):

Ich möchte zunächst aufgreifen, was Herr Wörmann gesagt hat: Lassen sich eigentlich randomisierte Studien in diesem Indikationsgebiet durchführen? Ja, sie lassen sich durchführen. Sie werden von der Zulassungsbehörde nicht gefordert, das heißt aber nicht, dass sie nicht relevant und nicht wichtig wären. Wir haben zu diesem Indikationsgebiet auch einen Bericht im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit gefertigt. Da haben wir mehrere randomisierte kontrollierte Studien identifiziert, insbesondere zum Vergleich der prophylaktischen versus anlassbezogenen Behandlung. Da zeigen sich übrigens auch für andere Präparate bezüglich der prophylaktischen Behandlungen Blutungsraten, die in ähnlichen Größenordnungen in den einarmigen Studien liegen, die Sie jetzt angeführt haben. Das heißt, man kann nicht aus den einarmigen Studien, die Sie jetzt vorgelegt haben – und nur das ist die Fragestellung, es ist nicht die Fragestellung, ob Efmoroctocog eine Wirksamkeit hat, sondern ob es eine überlegende Wirksamkeit bezogen auf relevante Endpunkte gibt - ablesen, dass das zuträfe.

Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, Sie können praktisch all unseren Punkten bezüglich des vorgelegten Dossiers folgen. Wir haben ja angegeben, dass das Dossier in sich inkonsistent, in sich widersprüchlich ist, dass es unvollständig ist, dass die Suche veraltet ist, dass einige Studien auch nicht identifiziert worden sind. In Ihrer Stellungnahme haben Sie diese methodischen Punkte aber ausnahmslos nicht adressiert. Meine Frage ist: Warum?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Wer antwortet? - Herr Zucca, bitte.

Herr Zucca (Swedish Orphan Biovitrum GmbH):

Es ist richtig, dass wir Ihre methodische Kritik am indirekten Vergleich sehr ernst nehmen. Das ist der Punkt, wo wir Ihnen auch absolut zustimmen. Wir haben uns die Daten explizit angeschaut. Wie Sie an der Analyse des indirekten Vergleichs auch gesehen haben, waren die Studien, die Sie identifiziert haben, auch in dem Pool enthalten. Es gab Gründe, diese nicht mit einzuschließen, die auf Baseline-Daten wie unter anderem Blutungsraten vor Einschluss bzw. auch Baseline-Charakteristika wie Dauer der Therapie, des Follow-ups an sich gerichtet waren. Wir haben jetzt aber noch eine weitere Analyse angeschlossen und uns die Daten angeschaut. Sie sind nicht eingeschlossen aufgrund dieser Limitation. Nichtsdestotrotz haben wir gesehen: Auch bei Einschluss dieser Daten sehen wir sehr hohe Blutungsraten dieser Studien, die sie evaluiert bzw. gefunden haben, und da zeigt sich auch, dass die Blutungsraten nichts an dem signifikanten Mehrwert von ELOCTA des indirekten Vergleichs ändern würden.

Sie lagen im Mittelwert alle deutlich über diesen Angaben, die wir bis dato im indirekten Vergleich ermittelt haben.

Herr Dr. Kaiser (IQWiG):

Eine Nachfrage dazu: Liegen Ihre Analysen in den Stellungnahmen vor?

Herr Zucca (Swedish Orphan Biovitrum GmbH):

Diese liegen hier jetzt nicht vor. Wir können Ihnen die diesbezüglichen Daten gern nachliefern. Aus den Studien ist auch ablesbar, dass die Mittelwertraten der Blutungen alle über 4 bis 5 liegen und deutlich über den 1,6 bzw. 2,9 annualisierten Blutungsraten des prophylaktischen Arms, der analysiert wurde.

Herr Dr. Kaiser (IQWiG):

Nur zur Ergänzung: Das deckt sich mit Teilen der Ergebnisse, die wir in unserem Rapid Reportbeschrieben haben. Insofern kann ich das erst einmal nicht nachvollziehen, zumal es ja auch nicht vorgelegt worden ist.

Herr Dr. Klamroth (Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung):

Wenn es so einfach wäre, wäre das schön. Ja, erst einmal kann ich mit diesem Faktor natürlich eine Immuntoleranztherapie machen. Wir haben viele Patienten, wo wir das auch mit einem normalen Faktor-VIII-Präparat innerhalb von sechs bis acht Wochen wegbekommen, und vier Patienten - das ist hoffnungsvoll, besagt aber erst einmal gar nichts, das sind Einzelfälle. Das verbreitet Hoffnung, ist aber überhaupt kein Beleg.

Die Immunogenität ist natürlich ein interessanter Aspekt, weil der Faktor VIII ja an das FC-Fragment des Immunglobulins gekoppelt ist. Das heißt, dass die Immunogenität dieses Moleküls wahrscheinlich anders ist als die des naiven Faktors VIII und dass andere Epitope präsentiert werden, sodass ich mir schon vorstellen kann - das muss dann aber eine Studie bei nicht vorbehandelten Patienten belegen; die wir therapienaive Patienten oder previously untreatet patients nennen -, dass die Immunogenität wirklich geringer ist. Die Studie läuft, die Ergebnisse liegen noch nicht vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Danke schön. - Herr Rodewig, bitte.

Herr Rodewig (KBV):

Die Immunogenitätsgeschichte lässt mich nicht los. Wenn ich mit einem normalen rekombinanten Faktor VIII diese Problematik bekomme, aber mit Ihrem Präparat die Problematik nicht oder weniger habe und vor allen Dingen dieses Wegdrücken der Immunogenität mit einem normalen Faktor VIII ein Jahr dauert und bei Ihnen sechs Wochen, kann man dann quasi Efmoroctocog geben, um das schneller wegzudrücken? Wäre das eine alternative Behandlungsmöglichkeit - bevor ich da ein Jahr behandele und hier nur drei Monate?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Herr Schröder, Sie hatten sich eben gemeldet.

Herr Dr. Schröder (Swedish Orphan Biovitrum GmbH):

Ich hätte sonst ähnlich ergänzend noch einmal argumentieren können, warum das FC-Fusionsprotein, immunogen gesehen, ein besseres Profil hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Danke schön. Ich hatte bei der Einleitung schon gefragt: Wann sind die Ergebnisse der Studien, in die die Therapienaiven eingeschlossen sind, zu erwarten?

Herr Dr. Schröder (Swedish Orphan Biovitrum GmbH):

Diese Studien bei den nicht vorbehandelten Patienten sind sehr langwierig, da es nur eine sehr begrenzte Anzahl dieser Patienten gibt und alle Hersteller ja gemäß … Guideline diese Studien durchführen müssen und die Rekrutierung dementsprechend sehr langsam vorangeht: Wir rechnen 2019 mit den finalen Ergebnissen dieser PAP-Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Danke schön. - Gibt es Fragen? - Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser (IQWiG):

Eine letzte Frage: Planen Sie auch eine randomisierte Studie zum direkten Vergleich, und wenn nein, warum nicht?

Herr Dr. Trilling (Swedish Orphan Biovitrum GmbH):

Ja, wir planen eine Studie; sie wird derzeit aufgesetzt. Das ist die sogenannte Shure-Studie, die momentan in der Konzeption ist, wo wir den ersten Patienten hoffentlich im August dieses Jahres einschließen werden. Er wird im direkten Vergleich zu herkömmlichen Präparaten diesen Mehrwert von ELOCTA dann hoffentlich zeigen können.

Ich darf ergänzen: Wir haben auch die Analyse durchgeführt: Wie viele Patienten müsste man einschließen, um eine direkte Vergleichsstudie in den pivotalen Studien durchzuführen? Hier sind wir auf Größenordnungen von 350 Patienten pro Arm gekommen. Das ist natürlich machbar, da stimmen wir Ihnen vollkommen zu. Aber man sollte auch im Hinterkopf behalten, dass das Studienprogramm, was für ELOCTA durchgeführt worden ist, wie Prof. Wörmann schon angemerkt hat, bisher das größte Studienprogramm in der Hämophilie überhaupt ist und damit schon sehr gute Daten vorgelegt worden sind - zusätzlich mit den Extensionsdaten, die wir mittlerweile zeigen können, und hoffentlich einen etwas größeren Beleg zeigt als eine rein einarmige Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Danke schön. - Gibt es weitere Fragen? Anregungen? - Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie):

Wenn ich fragen dürfte, dann würde ich die Firma fragen, ob die Studie, die Sie planen, eine randomisierte Studie ist und mit welchem Endpunkt?

Herr Dr. Schröder (Swedish Orphan Biovitrum GmbH):

Es handelt sich um eine nichtinterventionelle Studie, in der zum einen Patienten, die auf ELOCTA eingestellt wurden, beobachtet werden und parallel entsprechend nach Propensity-Score-Regeln gematchte Patienten, die auf andere Produkte jeglicher Art, das heißt Plasmaprodukte wie auch rekombinante Produkte, eingestellt sind. Für beide Arme sind jeweils 175 Patienten geplant.

Herr Dr. Kaiser (IQWiG):

Aber meine Frage war: Planen Sie eine randomisierte direkt vergleichende Studie? Nicht: Planen Sie irgendeinen Propensity-Score-Vergleich aus irgendwelchen Daten?

Herr Dr. Schröder (Swedish Orphan Biovitrum GmbH):

Eine randomisierte Studie, eine RCT planen wir nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Danke schön. - Gibt es weitere Fragen? - Keine. Dann haben Sie noch einmal die Möglichkeit, aus Ihrer Sicht zwei, drei zusammenfassende Sätze zu sagen. Danach können wir diese Anhörung beenden. - Bitte schön, Herr Trilling.

Herr Dr. Trilling (Swedish Orphan Biovitrum GmbH):

Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrtes Plenum! Ich denke, im Fall von ELOCTA in der sehr selten Indikation Hämophilie A sollten wir uns nicht nur von den formalen Vorgaben leiten lassen, sondern von der logischen Kette der Studienergebnisse, die wir in den bisher durchgeführten Studien von der Pharmakokinetik gesehen haben, von der Präklinik bis zu den Real-World-Evidenz-Daten. Wir sind fest davon überzeugt, dass wir hier einen Durchbruch in der Therapie der Hämophilie haben und von der nächsten Stufe des Fortschritts sprechen.

Bei ELOCTA sind sämtliche Ergebnisse von der Pharmakokinetik über die höheren Faktorlevel, die wir in der Praxis sehen, auch im direkten Vergleich zu herkömmlichen Präparaten bis hin zu den besseren Studienergebnissen bezüglich Blutungsraten und Faktorverbrauch in den pivotalen Studien konsistent und logisch. Wir haben zudem im Rahmen dieser Anhörung in dem Statement in drei entscheidenden Bereichen neue Argumente in die Diskussion eingebracht, aufgrund derer ELOCTA im Rahmen des Verfahrens zumindest aus unserer Sicht einen Anhaltspunkt für einen nichtquantifizierbaren Zusatznutzen zuerkannt werden sollte. Das waren zum einen neue Daten zu Pharmakokinetik von ELOCTA im direkten Vergleich zu Advate, die die Grundlage für die bessere Protektion der Patienten vor Blutungen darstellen. Zu Recht wird in diesem Gremium nach Versorgungsdaten außerhalb der klinischen Studien gefragt, um die reale Versorgungssituation darzustellen. Auch da konnten wir neue Daten aus der täglichen Praxis, aus der Extensionsstudie und aus 1,5 Jahren Erfahrung im Einsatz von ELOCTA in den USA beibringen. Diese Daten zeigten gleichbleibende oder bessere Blutungsprotektion als in den pivotalen Studien sowie einen gleichbleibenden oder noch geringeren Verbrauch von Faktor FC im Vergleich zu herkömmlichen Präparaten.

Drittens - wahrscheinlich die spannendsten Daten, die noch keinen Beleg darstellen, wo aber mehr und mehr Evidenz kommt, auch hier planen wir weitere Studien. Neben der PAP-Studie, Herr Vorsitzender, die aktuell läuft, werden gleichzeitig die sogenannte HIGHER-Studie und die INHIBIT-Studie durchgeführt, wo genau diese Fragen der besseren Immunogenität bzw. der erfolgreichen Therapie mittels Immuntoleranzinduktion weiter untersucht werden sollen.

Um die Mehrwerte im direkten Vergleich zu Faktor-VIII-Präparaten weiter zu validieren, befinden sich weitere Studien in der Umsetzung. Wir erwarten die ersten Daten hier in etwa drei Jahren aus der sogenannten Shure-Studie.

Und ein wichtiger Punkt im Sinne der Patienten ist der, dass wir im Vergleich zu herkömmlichen Präparaten hier den Burden-of-Treatment mit ELOCTA für die Patienten deutlich reduzieren können, indem sie im Schnitt etwa 90 Injektionen IV pro Jahr weniger applizieren - jede Applikation dauert im Schnitt 15 bis 20 Minuten; das ist eine IV-Infusion. Das ist für die Patienten ein ganz erheblicher Vorteil.

In der Zusammenschau der Ergebnisse aus dem Dossier und der Stellungnahme sind wir davon überzeugt, dass ELOCTA einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen im Rahmen der Nutzenbewertung erhalten sollte.

Vielen Dank noch einmal für die kurze Diskussion und Ihnen noch einen schönen Tag!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Bevor wir in den schönen Tag gehen, muss ich die Anhörung jetzt noch einmal eröffnen, nachdem ich sie geschlossen hatte. - Frau Dr. Grell, bitte schön.

Frau Dr. Grell (GKV-Spitzenverband):

Darf ich Sie noch eines fragen: Werden Sie sich an dem PEI-Register beteiligen?

Herr Dr. Trilling (Swedish Orphan Biovitrum GmbH):

Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Herr Klamroth, bitte.

Herr Dr. Klamroth (Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung):

An dem PEI-Register müssen sich die Ärzte beteiligen. Die Firma hat damit nichts zu tun. Wir Ärzte melden die Behandlungsdaten unserer Patienten an das Register, und zwar selbstverständlich bei jedem Produkt, mit dem wir Patienten behandeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Okay. Nach dieser Antwort und dieser Ergänzung brauchen wir kein neues Schlusswort mehr.

Danke, dass Sie hier waren. Wir werden das selbstverständlich zu bewerten und zu gewichten haben.

Damit schließe ich diese Anhörung und wünsche Ihnen noch einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 17.02 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2016-01-01-D-195 Efmoroctocog alfa

Stand: 27. Mai 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Simoctocog alfa: 2

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: 2

Systematische Recherche: 9

- IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse 10
- Cochrane Reviews 11
- Systematische Reviews 12
- Leitlinien 17

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie: 22

Literatur: 26

Indikation für die Recherche:

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

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Rekombinante Faktor VIII Präparate und Plasmatische Faktor VIII Präparate.

I. zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA	
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	*siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"*
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Kommt nicht in Betracht.
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	- Richtlinie Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) (Anlage 2, Nr. 2: Diagnostik und Versorgung von Patienten mit Gerinnungsstörungen (Hämophilie)) - Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V zu den Wirkstoff Turoctocog alfa
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	*siehe systematische Literaturrecherche*

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel: Efmoroctocog alfa, rekombinanter Faktor VIII	
	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).
Faktor VIII Präparate	
rekombinant:	
Turoctocog alfa B02BD… NovoEight®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). NovoEight® kann **bei allen Altersgruppen** angewendet werden. (Stand 11/2013)
Octocog alfa B02BD02 Produkt Advate® KOGENATE® Helixate® Recombinate Antihämophilie Faktor ®	alle: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Die Arzneimittel enthalten keine pharmakologisch wirksamen Mengen des von-Willebrand-Faktors und sind daher nicht für die Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms geeignet. **ADVATE:** Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). ADVATE ist **für alle Altersgruppen** indiziert.(Stand 12/2013) **Helixate® NexGen:** Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt. Dieses Produkt wird **für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter** angewendet. (Stand 02/2014) **KOGENATE®**: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt. Dieses Produkt wird **für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter** angewendet. (Stand 02/2014) **Recombinate Antihämophilie Faktor®:** Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Das Produkt enthält keinen von-Willebrand-Faktor und eignet sich daher nicht zur Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms. Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 eignet sich **für alle Altersklassen vom Neugeborenen bis zu Erwachsenen**. (Stand 07/2012)
Moroctocog alfa B02BD02 Refacto	Behandlung und Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). ReFacto AF ist **zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern aller Altersstufen, einschließlich Neugeborener**, geeignet. ReFacto AF enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist folglich nicht für die Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms indiziert. (Stand 10/2012)
aus menschlichem Plasma gewonnen	

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
Faktor VIII B02BD02 Beriate® Faktor VIII SDH Intersero® Fanhdi® Haemate® Haemoctin IMMUNATE STIM plus® Octanate® Optivate® Voncento 1000 I.E./2400 I.E.® Wilate 450/900®	**Beriate®**: Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (kongenitaler Faktor-VIII-Mangel). Dieses Produkt kann in der Behandlung des erworbenen Faktor-VIII-Mangels eingesetzt werden. Dieses Präparat enthält keinen von-Willebrand-Faktor in pharmakologisch wirksamen Mengen und ist daher zur Behandlung der von-Willebrand-Krankheit nicht geeignet. […] **Erfahrungen in der Behandlung von Kindern <6 Jahre liegen vor** (Stand 11/2012) **Faktor VIII SDH Intersero®:** Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei– Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII Mangel)– Erworbenem Faktor VIII-Mangel. Behandlung von Patienten mit Faktor VIII- Inhibitor. Dieses Produkt enthält den von Willebrand-Faktor nicht in pharmakologisch wirksamer Menge und ist daher nicht für das von Willebrand-Syndrom indiziert. […] **Es liegen ungenügende Erfahrungen über die Behandlung von Kindern unter 6 Jahren vor**. (Stand 06/2013) **Fanhdi®:** Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). Dieses Produkt kann zur Behandlung von erworbenem Faktor-VIII-Mangel eingesetzt werden. […] **Es liegen nicht genügend Daten aus klinischen Studien über die Behandlung von Kindern unter 6 Jahren vor**. (Stand 11/2011) **Haemate®**: Hämophilie A (kongenitaler FVIII-Mangel): Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A. Dieses Produkt kann in der Behandlung des erworbenen Faktor-VIII-Mangels und zur Behandlung von Patienten mit Antikörpern gegen Faktor VIII eingesetzt werden. […]Die **Dosierung bei Kindern** richtet sich nach dem Körpergewicht und deshalb generell nach den gleichen Richtlinien wie für Erwachsene. Die Häufigkeit der Anwendung soll sich stets an der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall orientieren. […]Es liegen **keine Daten aus klinischen Studien zur Dosierung von Haemate bei Kindern** vor. (Stand 01/2014) **Haemoctin®**: Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel).Dieses Produkt enthält den von-Willebrand-Faktor nicht in pharmakologisch wirksamer Menge und ist daher nicht für die Behandlung der von-Willebrand-Krankheit indiziert. […] Es liegen **ungenügende Erfahrungen über die Behandlung von Kindern unter 6 Jahren** vor. (Stand 04/2013) **IMMUNATE STIM plus®:** Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit angeborenem oder erworbenem Faktor VIII-Mangel (Hämophilie A, Hämophilie A mit Faktor VIII-Inhibitor, erworbener Faktor VIII-Mangel aufgrund einer spontanen Entwicklung von Faktor VIII-Inhibitor). Behandlung von Blutungen bei Patienten mit von-Willebrand-Syndrom mit Faktor VIIIMangel, wenn kein spezifisches bei von-Willebrand-Syndrom wirksames Plasmapräparat zur Verfügung steht. […] Das Produkt ist **bei Kindern unter sechs Jahren**, die noch nicht häufig mit Faktor VIII-Produkten behandelt wurden, **mit besonderer Vorsicht anzuwenden**, da systematische klinische Untersuchungen an Kindern nicht durchgeführt wurden. (Stand 07/2012) **Octanate®**: Prophylaxe (vorbeugende Dauerbehandlung) und Therapie von Blutungen bei – Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII Mangel),– Allen Formen von erworbenem Faktor-VIII-Mangel,– Hemmkörperhämophilie mit Faktor-VIII Inhibitor. Octanate enthält keinen von Willebrand-Faktor in pharmazeutisch wirksamer Menge und ist daher nicht für die Behandlung des von Willebrand-Syndroms indiziert. […] In einer **klinischen Prüfung mit 15 Kindern unter 6 Jahren** wurde festgestellt, dass die **Dosierungsempfehlungen auch für Kinder unter 6 Jahren** übernommen werden können. (Stand 01/2013)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Wirkstoff ATC-Code Handelsname	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
	Optivate®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). […] **Kinder unter 6 Jahren:** Die empfohlene Dosis beträgt 17 bis 30I.E./kg. Diese Dosis kann bis zu 3-mal pro Woche gegeben werden, um Blutungen zu verhindern. In den klinischen Studien betrug die mediane Dosierung bei Kindern ≤6 Jahren 24,7 I.E./kg für die Routineprophylaxe und 27,6 I.E./kg, um Blutungen zu behandeln. **Kinder über 6 Jahre:** Es liegen nur sehr begrenzte Daten über die Verwendung von Optivate® bei Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren vor. (Stand 06/2012) **Voncento 1000 I.E./2400 I.E.®:** Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) Prophylaxe und Behandlung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A. [...] Die Sicherheit und Wirksamkeit von Voncento in der **Anwendung bei Kindern <12 Jahre wurde nicht untersucht**. (Stand 08/2013) **Wilate 450/900®:** Hämophilie A. Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel). […] Zur Anwendung von Wilate **bei Kindern unter 6 Jahren sind bisher keine ausreichenden Daten** vorhanden. (Stand 11/2010)
andere	
Desmopressin H01B A02 OCTOSTIM® MINIRIN®	**OCTOSTIM®:**Bei ausreichender Wirksamkeit zur Kontrolle von Blutungen sowie zur Blutungsprophylaxe vor kleineren chirurgischen Eingriffen oder Zahnextraktionen im ambulanten Bereich bei Patienten mit – leichter Hämophilie A (Faktor-VIII-Aktivität>5%),– leichtem bis mittelschwerem von-Willebrand-Jürgens-Syndrom (ausgenommenTyp IIB, III),– Thrombozytendysfunktion (Störung der Blutplättchenfunktion. […] Da keine therapeutischen Erfahrungen vorliegen und insbesondere bei nicht-kontrollierter Flüssigkeitszufuhr und wiederholter Anwendung die Gefahr einer Wasserintoxikation (Wasservergiftung) besteht, **darf OCTOSTIM Dosierspray bei Säuglingen und Kindern unter 4 Jahren nicht angewendet werden, es sei denn, die Behandlung wird vom Arzt als zwingend notwendig angesehen**. (Stand 01/2014) **MINIRIN®** : parenteral als Antihämorrhagikum:– zur Steigerung der Faktor VIII-Gerinnungsaktivität vor Operationen, Zahnextraktionen und nach Unfällen bei leichter bis mittelschwerer Hämophilie A und von-Willebrand-Jürgens-Krankheit bei ausreichender Wirksamkeit. **Dosierungsangaben für Säuglinge, Kleinkinder, Kinder, Erwachsene** in Tabelle 2 (Stand 12/2013)
Tranexamsäure B02AA02 Cyklokapron®	**Cyklokapron®**:Bei Hypermenorrhoe (zu starke Monatsblutung). Zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen aufgrund einer lokalen Hyperfibrinolyse bei:– behandlungsbedürftigem, rezidivierendem Nasenbluten, das durch andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichend zu behandeln ist, z. B. bei Morbus Rendu-Osler-Weber (erbliche Teleangiektasien) – zur Verhinderung von Rezidivblutungen nach traumatischem Hyphaema (Nachblutung in die vordere Augenkammer nach stumpfem Augentrauma). Zur Prophylaxe und Behandlung von Blutungen nach operativen Eingriffen aufgrund lokaler und generalisierter Hyperfibrinolyse, die durch andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichend zu behandeln sind, (z. B. nach Prostatektomie, nach Konisation der Zervix u. a. m.). Zur vorbeugenden Behandlung zur Verhinderung des Auftretens von Ödemen bei hereditärem Angioödem (Schwellungsneigung im Unterhautgewebe an verschiedenen Körperstellen sowie Schleimhäuten, einschließlich Kehlkopf und Rachen). Bei den folgenden Krankheitsbildern empfiehlt sich die Weiterbehandlung mit Cyklokapron Filmtabletten nach Rücksprache mit einem hämostaseologisch erfahrenen Arzt. Zur Prophylaxe und Weiterbehandlung von Blutungen aufgrund lokaler und generalisierter Hyperfibrinolyse, die durch andere therapeutischeMaßnahmen nicht ausreichend zu behandeln sind (z. B. in Verbindung mit der Gabe von Desmopressin (DDAVP) aus hämostaseologischer Indikation beim von

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Wirkstoff ATC-Code Handelsname	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
	Willebrand-Jürgens-Syndrom oder der Hämophilie, Prostatakarzinomen mit paraneoplastisch induzierter Hyperfibrinolyse, Promyelozytenleukämien) nach intravenöser Vorbehandlung. Zur peroralen Weiterbehandlung und Prophylaxe bei hyperfibrinolytisch bedingten Blutungen bei schwerstkranken Patienten (z. B. Hämoptoe (Bluthusten) bei zystischer Fibrose, Lungenkrebserkrankungen; gastrointestinale Blutungen bei Patienten mit Leberzirrhose bzw. im Endstadium einer renalen Erkrankung; Hämothorax bei malignem Mesotheliom u. ä.). […]10. **Dosierung bei Kindern:** Für die derzeit zugelassenen, in Abschnitt 4.1 beschriebenen Indikationen liegt die Dosierung für Kinder im Bereich von 25 mg/kg pro Dosis. Jedoch sind zur Wirksamkeit, Dosierung und Sicherheit für diese Indikationen nur begrenzt Daten verfügbar. (Stand 10/2013)
4-(Aminomethyl)benzoesäure B02AA03 Pamba®	Prophylaxe und Behandlung von Blutungen oder Blutungsneigungen aufgrund einer lokalisierten oder generalisierten Hyperfibrinolyse, die durch andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichend zu behandeln sind, beispielsweise: • bei Gabe von Desmopressin (Desamino-D-Arginin Vasopressin, DDAVP) aus hämostaseologischer Indikation bei v. Willebrand-Syndrom oder Hämophilie A, • als Antidot bei Blutungen unter fibrinolytischer Therapie, • bei Prostatakarzinomenmit paraneoplastisch induzierter Hyperfibrinolyse, • bei Promyelozytenleukämien. Die Einnahme darf nur unter Kontrolle oder nach Rücksprache mit einem Hämostaseologen erfolgen. […] **Zur Anwendung bei Kindern liegen keine Untersuchungen vor**. (Stand 11/2012)
mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion B02BD03 FEIBA NF 500 E/1000 E®	- Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei **Hämophilie-A-Patienten mit FVIII Inhibitor** - Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-B-Patienten mit FIXInhibitor - Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei nicht Hämophiliekranken mit einem erworbenen Inhibitor gegen die Faktoren VIII, IX oder XI. In einzelnen Fällen wurde FEIBA erfolgreich bei von-Willebrand-Patienten mit einem Inhibitor eingesetzt. FEIBA wurde außerdem **in Kombination mit Faktor VIII-Konzentrat für eine Langzeittherapie** eingesetzt, um eine vollständige und dauerhafte Eliminierung des FVIII-Inhibitors zu erreichen und so eine regelmäßige Behandlung mit FVIII-Konzentrat wie bei Patienten ohne Inhibitor zu ermöglichen. […] **Kinder und Jugendliche: Die Erfahrung bei Kindern unter 6 Jahren ist begrenzt**; die Dosierung sollte sich an den Empfehlungen für Erwachsene orientieren und ist an den klinischen Zustand des jeweiligen Kindes anzupassen. (Stand 02/2014)
Eptacog alfa B02BD08 NovoSeven® 1 mg/2 mg/5 mg/8 mg	NovoSeven® wird **angewendet zur Behandlung von Blutungen und Prophylaxe von Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen** bei folgenden Patientengruppen: - bei Patienten **mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktoren VIII** oder IX > 5 Bethesda- Einheiten (BE) - bei Patienten **mit angeborener Hämophilie, bei denen mit einem starken Anstieg des Hemmkörpers bei Verabreichung von Faktor VIII** oder Faktor IX **zu rechnen ist**

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

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Systematische Recherche:

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

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

Abkürzungen

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

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

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

Fragestellung/Ziele:

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A, bei denen ein angeborener Faktor-VIII-Mangel vorliegt.

Der G-BA hat für das Anwendungsgebiet die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt festgelegt:

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

Ergebnis /Fazit:

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde keine relevante Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Daher stützt der pU seine Aussagen zum Zusatznutzen auf weiteren Überlegungen, für die er verschiedene Publikationen und Statistiken aufführt. Er beschreibt eine „Verbesserung der Versorgungssicherheit“ sowie eine „verbesserte Integration von Hämophilie-Patienten in ein normales soziales Leben“, welche sich aus seiner Sicht durch die Markteinführung von Turoctocog alfa ergeben. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt.

Die vom pU dargelegten Überlegungen sind insgesamt nicht geeignet, um patientenrelevante Effekte zum Nutzen und Schaden von Turoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abschätzen zu können.

Tabelle 2: Turoctocog alfa: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)	**Rekombinante**[b] oder aus humanem Plasma gewonnene **Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate**	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b: Auswahl auf Basis der Angaben des pU im Dossier: Octocog alfa

Cochrane Reviews

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

Systematische Reviews

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

	kontrollierten Studien sowie systematischen Reviews. Keine gepoolten Ergebnisse **Suchzeitraum (Aktualität der Recherche)**: Ab 1970 bis k.A. **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt)**: 38 Studien, k.A. zu Gesamtanzahl der Patienten
	3. Ergebnisdarstellung Die Primärprophylaxe mit Faktor VIII Präparaten wird empfohlen. Evidenz aus einem RCT für eine geringere Blutungsfrequenz im Vergleich zur on-demand Therapie. Es besteht kein Konsens über das Standardvorgehen (z.B. Dosierung von Faktorpräparaten) zur Prophylaxe. • Prophylaxis defined as a form of prevention has proven to be superior in preventing bleeding events, and their subsequent sequelae. • Although there are several prophylactic schemes a consensus meeting of experts held in London in 2002, helped to define ''primary prophylaxis'' as a long-term continuous treatment (intent of treating 52 weeks/year up to adulthood receiving treatment at a minimum of 46 weeks/year), started before the age of 2 years and prior to any clinically evident joint bleeding or before the onset of joint damage irrespective of age (defined as having had no more than one joint bleed). This prophylactic replacement of clotting factor has been recommended as the gold standard of care by the WFH and the World Health Organization (WHO). • The US Joint Outcome Study (JOS), the first RCT that compared prophylaxis and on-demand therapy, included 65 young children (< than 30 months of age), who were randomized to receive prophylaxis versus on-demand treatment (infusions of 25 IU/Kg of FVIII every 2 days for prophylaxis versus on-demand treatment three or more infusions of FVIII, using at least 80 UI/Kg to treat articular bleeds), the annual mean incidence of bleeding episodes was much less in the prophylaxis group compared to the on-demand group (0.63 ± 1.35 vs. 4.89 ± 3.57 respectively P<0.001). • A consensus about the best prophylaxis protocol is still undetermined. Primary prophylaxis based on the Swedish protocol (also known as the high-dose Malmö protocol) involves the administration of 20–40 FVIII UI/Kg three times a week, and is currently considered the gold standard of care. This protocol is recommended by the WFH, WHO, the UK Haemophilia Centre Doctors Organization and the Medical and Scientific Advisory Council of the US National Haemophilia Foundation as the optimal treatment until a cure is available. • The Dutch intermediate-dose prophylaxis protocol supplies 15–25 FVIII IU/Kg infused two or three times a week and the subsequent prophylactic dose is adjusted based on spontaneous breakthrough bleeding into joints and not according to the subject body weight or trough levels of FVIII.
	4. Hinweise durch FB Med Qualitätsbewertung der Studien wurde laut Methodenbeschreibung durchgeführt, ist aber nicht hinreichend erläutert.
Coppola et al. Thrombotic adverse events to	1. Fragestellung Thrombotische unerwünschte Ereignisse bei Patienten mit Hämophilie

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

	3. Ergebnisdarstellung Kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Entwicklung von Hemmkörpern zwischen plasmatischen und rekombinanten Faktor VIII Präparaten. Kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Entwicklung von Hemmkörpern je nach Klasse des rekombinanten Produkts. • Among recombinant FVIII recipients, overall inhibitor rates were higher in patients treated with first generation recombinant FVIII (0.31; 95% CI: 0.26–0.37), or with second-generation B-domain-deleted (0.30; 95% CI: 0.24–0.37), and third-generation full-length (0.26; 95% CI: 0.20–0.33), than among those treated with second-generation full-length recombinant FVIII products (0.17; 95% CI: 0.07–0.37). However, the observed incidence rates failed to exhibit significant changes due to subtypes by multilevel, mixed effects logistic analysis.
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren The results of our systematic review and meta-analysis, performed using selective quality criteria, do not support the hypothesis that the different types of FVIII products confer different risks of inhibitor development. More solid information on the inhibitor risk associated with the use of plasma-derived and recombinant products are expected to be generated from the randomized controlled SIPPET study, which is currently ongoing.
Iorio et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. J Thromb Haemost **2010**; 8 (6): 1256-65.	1. Fragestellung Entwicklung von Hemmkörpern in der Therapie mit Faktor VIII Präparaten bei zuvor unbehandelten Patienten mit Hämophilie A.
	2. Methodik **Population**: unbehandelte Patienten mit Hämophilie A aller Schweregrade. Patienten, die anders als mit Plasmaderivaten behandelten worden waren wurden als unbehandelt angesehen, ebenso wie Patienten, die weniger als 5 Expositionstage mit Plasma aufwiesen **Intervention**: Faktor VIII Präparate **Komparator**: keine **Endpunkt**: Entwicklung von Hemmkörpern **Methodik**: Systematischer Review und Meta-Regression von Beobachtungsstudien **Suchzeitraum (Aktualität der Recherche)**: 1970 bis 2009 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt)**: 24 Studien, 2094 Patienten (Großteils schwer bis mittelschwere Hämophilie A)
	3. Ergebnisdarstellung Patienten, die mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten behandelt wurden, entwickeln statistisch häufiger Hemmkörper. Die Aussage ist jedoch nicht belastbar, da eine hohe Heterogenität vorliegt und die

	Effekte maßgeblich auf Unterschiede im Studiendesign zurückzuführen sind. • In patients treated with rFVIII, the inhibitor development rate was significantly higher than in those patients treated with pdFVIII (27.4% vs. 14.3%, Cochran Q = 11.7, P < 0.001). Hohe Heterogenität. • The event rate was significantly higher when the analysis was limited to patients with severe HA (pdFVIII = 15.9%, 95% confidence interval 10.5–23.3; rFVIII = 34.5%, 95% confidence interval 29.3–40.1; Cochrane Q = 14.2; P < 0.001) or to moderate plus severe patients (pdFVIII = 15.4%, 95% confidence interval 11.1– 21.0; rFVIII = 28.5%, 95% confidence interval 25.1–32.2; Cochrane Q = 13.6; P < 0.001). • In the sensitivity and multivariate analysis, retrospective studies overestimate the inhibitor development rate, and inhibitor testing frequency, study period and follow-up duration appeared to explain a significant proportion of the variability observed in inhibitor detection rate between pdFVIII and rFVIII products.
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren This systematic review demonstrates that rFVIII concentrates are associated with a higher incidence rate of inhibitor development than pdFVIII concentrates, both in the frame of an overall analysis and in the analysis of studies reporting parallel cohorts. However, this effect became progressively less important when all inhibitors, high responding inhibitors or non-transient inhibitors were analysed. In the sensitivity and multivariate analysis, retrospective studies overestimate the inhibitor development rate, and inhibitor testing frequency, study period and follow-up duration appeared to explain a significant proportion of the variability observed in inhibitor detection rate between pdFVIII and rFVIII products. Purity of pdFVIII concentrates did not affect inhibitor rate, but adequate data were not available to enable assessment of the influence of FVIII treatment intensity.

Leitlinien

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

	bleeds should be used. Daily injections can significantly reduce the amount of concentrate required to prevent bleeds and maintain trough factor levels >1 iu/dl and should be considered in very active older boys or where breakthrough bleeds are occurring on a less frequent prophylactic regimen (GoR 2, LoE C). Erwachsene Generell wird die Fortsetzung der Prophylaxe mit Faktor VIII Präparaten auch im Erwachsenenalter empfohlen. Für einige Patienten (ca. 30%) kann eine zielgerichtete Therapie erreichbar sein. • Adolescent and adult patients with severe haemophilia should be encouraged to continue regular prophylaxis at least until they have reached physical maturity. (GoR 2, LoE B). • In some individuals who have demonstrated a much milder phenotype, adapting formal prophylaxis to a more targeted policy may be considered but in such cases, there must be an agreed plan for monitoring and reintroduction of prophylaxis if necessary. (GoR 2, LoE C). • It has been shown that approximately 30% of young adults with severe haemophilia can stop regular prophylaxis; these patients continue with targeted prophylaxis for specific activities (basiert auf einer Kohortenstudie).
Srivastava et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia **2013**; 19 (1): e1-47.	Leitlinie der World Federation of Hemophilia
	Methodik **Grundlage der Leitlinie** Keine Angabe zur Literatursuche, Konsensusprozess und Review der Leitlinie. Alle Empfehlungen sind mit Literaturstellen belegt. Die Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt. **LoE und GoR** Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels Of Evidence. Siehe Anhang
	Empfehlungen **Faktor VIII Präparate** Für Patienten mit Hämophilie A sind Faktor VIII Präparate die Therapie der Wahl. Es wird keine Empfehlung für rekombinante oder plasmatische Präparate gegeben. Desmopressin kann zur Kontrolle von Blutungen bei leichter (und möglicherweise bei moderater) Hämophilie eingesetzt werden, allerdings nicht bei Kindern unter 2 Jahren. • Whenever possible, specific factor deficiency should be treated with specific factor concentrate (Kein LoE angegeben). • The WFH strongly recommends the use of viral inactivated plasma-derived or recombinant concentrates in preference to cryoprecipitate or fresh frozen plasma for the treatment of hemophilia and other inherited

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

in the product information leaflet (LoE 5).

Suggested plasma factor peak level and duration of administration (when there is no significant resource constraint)

Type of hemorrhage	Hemophilia A: Desired level (IU dL^{-1})	Hemophilia A: Duration (days)
Joint	40–60	1–2, may be longer if response is inadequate
Superficial muscle/no NV compromise (except iliopsoas)	40–60	2–3, sometimes longer if response is inadequate
Iliopsoas and deep muscle with NV injury, or substantial blood loss		
Initial	80–100	1–2
Maintenance	30–60	3–5, sometimes longer as secondary prophylaxis during physiotherapy
CNS/head		
Initial	80–100	1–7
Maintenance	50	8–21
Throat and neck		
Initial	80–100	1–7
Maintenance	50	8–14
Gastrointestinal		
Initial	80–100	7–14
Maintenance	50	
Renal	50	3–5
Deep laceration	50	5–7
Surgery (major)		
Pre-op	80–100	
Post-op	60–80	1–3
	40–60	4–6
	30–50	7–14
Surgery (minor)		
Pre-op	50–80	
Post-op	30–80	1–5, depending on type of procedure

NV, neurovascular.

Desmopressin

- 4 lg mL^{-1} for intravenous use
- 15 lg mL^{-1} for intravenous and subcutaneous use
- 150 lg per metered dose as nasal spray

A single dose of 0.3 lg kg^{-1} body weight, either by intravenous or subcutaneous route, can be expected to boost the level of FVIII three- to sixfold (LoE 4).

Chalmers et al. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. Br J Haematol **2011**; 154 (2): 208-15.

Leitlinie der British Society of Haematology

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Literaturrecherche in MEDLINE. Unklar ob systematisch gesucht wurde. Suchzeitraum ab 1990, Ende der Suche nicht angegeben. Konsensusprozess und Review der Leitlinie durch United Kingdom

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

Anhang zu Srivastava et al. 2013

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence

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

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 08.05.2014

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

MEDLINE (PubMed) am 08.05.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	Search "hemophilia a"[MeSH Terms]
#2	Search (hemophilia*[Title/Abstract]) OR haemophilia*[Title/Abstract]
#3	Search (factor[Title/Abstract]) AND deficien*[Title/Abstract]
#4	Search (VIII[Title/Abstract]) OR 8[Title/Abstract]
#5	Search (#3) AND #4
#6	Search ((#1) OR #2) OR #5
#7	Search (#6) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
#8	Search ((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))))
#9	Search (#6) AND #8
#10	Search (#7) OR #9
#11	Search (#10) AND ("2013/02/28"[PDAT] : "2014/05/08"[PDAT])

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 08.05.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	Search "hemophilia a"[MeSH Terms]

#2	Search (hemophilia*[Title/Abstract]) OR haemophilia*[Title/Abstract]
#3	Search (factor[Title/Abstract]) AND deficien*[Title/Abstract]
#4	Search (VIII[Title/Abstract]) OR 8[Title/Abstract]
#5	Search (#3) AND #4
#6	Search ((#1) OR #2) OR #5
#7	Search ((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]
#8	Search (#6) AND #7
#9	Search (#8) AND ("2013/02/27"[PDAT] : "2014/05/08"[PDAT])

Cochrane Library am 27.02.2013

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

PubMed (ohne MEDLINE) am 27.02.2013

Suchschritt	Suchfrage
#2	Search "hemophilia a"[MeSH Terms]
#3	Search (hemophilia*[Title/Abstract]) OR haemophilia*[Title/Abstract]
#4	Search (factor[Title/Abstract]) AND deficien*[Title/Abstract]
#5	Search (VIII[Title/Abstract]) OR 8[Title/Abstract]
#6	Search (#4) AND #5
#7	Search ((#2) OR #3) OR #6
#10	Search ((#2) OR #3) OR #6 Filters: Technical Report; Systematic Reviews; Meta-Analysis
#11	Search ((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR

	(meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
#12	Search (#7) AND #11
#13	Search (#10) OR #12
#14	Search (#10) OR #12 Filters: published in the last 5 years
#15	Search #14 NOT medline[sb]

MEDLINE (OVID) am 27.02.2013

Suchschritt	Suchfrage
1	Hemophilia A/
6	(hemophilia* or haemophilia*).ab,ti.
7	(factor and deficien*).ab,ti.
8	("8" or VIII).ab,ti.
9	7 and 8
10	5 or 6 or 9
13	limit 10 to (meta analysis or systematic reviews or technical report)
15	(hta or technology assessment* or technology report*).ab,ti.
16	(systematic* and review*).ab,ti.
17	(systematic* and overview*).ab,ti.
18	"meta-analy*".ab,ti.
19	(meta and analyz*).ab,ti.
20	(meta and analys*).ab,ti.
21	(meta and analyt*).ab,ti.
22	(evidence and based).ab,ti.
23	(review* or overview*).ab,ti.
24	22 and 23
25	(trials or studies or database* or literature or publication* or medline or embase or cochrane or pubmed).ab,ti.
26	"systematic*".ab,ti.
27	(search* or research*).ab,ti.
28	25 and 26 and 27
29	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 24 or 28
30	10 and 29
31	12 or 14 or 30
32	limit 31 to yr="2008 - 2013"

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 26.02.2013

Suchschritt	Suchfrage
#8	Search "hemophilia a"[MeSH Terms]
#9	Search (hemophilia*[Title/Abstract]) OR haemophilia*[Title/Abstract]
#10	Search (factor[Title/Abstract]) AND deficien*[Title/Abstract]
#11	Search (VIII[Title/Abstract]) OR 8[Title/Abstract]

Suchschritt	Suchfrage
#12	Search (#10) AND #11
#13	Search ((#8) OR #9) OR #12
#17	Search guideline*[Title]
#18	Search (#13) AND #17
#20	Search ((#8) OR #9) OR #12 Filters: Guideline; Practice Guideline
#21	Search (#18) OR #20
#22	Search (#18) OR #20 Filters: published in the last 5 years

Literatur

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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