



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

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

Lonoctocog alfa

Vom 20. Juli 2017

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lonoctocog alfa (Afstyla®) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	7
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	7
2.4	Therapiekosten	7
3.	Bürokratiekosten	14
4.	Verfahrensablauf	14
5.	Beschluss	16
B.	Bewertungsverfahren	20
1.	Bewertungsgrundlagen	20
2.	Bewertungsentscheidung.....	20
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	20
2.2	Nutzenbewertung.....	20
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	20
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	20
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	20

2.2.4	Therapiekosten	20
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	21
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	22
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	23
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	24
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	24
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	26
5.1	Stellungnahme der CSL Behring GmbH	26
5.2	Stellungnahme der Bayer Vital GmbH	41
5.3	Stellungnahme Baxalta Deutschland GmbH.....	52
5.4	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	61
5.5	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	66
5.6	Stellungnahme Dr. med. Brackmann	72
5.7	Stellungnahme DGHO und GTH.....	126
D.	Anlagen.....	138
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	138
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	159

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Lonococog alfa ist der 1. Februar 2017. 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 31. Januar 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2017 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 Lonococog 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 Rele-

vanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Lonoctocog 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 Lonoctocog alfa (Afstyla®) gemäß Fachinformation

Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). Afstyla® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

2.1.2 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.

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

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

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

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

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

- zu 1. 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.

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

- Octocog alfa beinhaltet das natürliche menschliche Faktor VIII-Glykoprotein mit der vollständigen Aminosäuresequenz².
- 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.
- Efmoroctocog alfa besitzt gegenüber dem natürlichen Faktor VIII-Glykoprotein eine verkürzte Seitenkette, kovalent gebunden an die Fc-Domäne des humanen Immunglobulins G1.

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

- Humane Plasma Faktor VIII-Präparate² enthalten das aus Kryopräzipitaten gewonnene humanidentische Faktor VIII-Glykoprotein: Sie werden aus großen menschlichen Plasmapools gewonnen und sind zur Behandlung und zur Prophylaxe bei Hämophilie A zugelassen.
 - Desmopressin² 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 Humanplasmafraktion ist zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A-Patienten mit Faktor VIII-Inhibitor zugelassen.
 - Ein rekombinantes Blutgerinnungsfaktor VIIa-Präparat (Wirkstoff: Eptacog alfa) ist zur Behandlung von Blutungen und Prophylaxe von Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen u.a. bei Patienten mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktor VIII zugelassen. Zur dauerhaften Behandlung der substitutionspflichtigen mittelschweren bis schweren Hämophilie A ist es nicht zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Für die Behandlung von Hämophilie-Patienten ist die Richtlinie Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116b SGB V (Anlage 2, Nr. 2: Diagnostik und Versorgung von Patienten mit Gerinnungsstörungen (Hämophilie)) zu berücksichtigen.

Im Anwendungsgebiet „Hämophilie A“ liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

² Unterschiedliche Fertigarzneimittel verfügbar.

- Turoctocog alfa: Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 3. Juli 2014
- Simoctocog alfa: Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 7. Mai 2015
- Efmoroctocog alfa: Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 16. Juni 2016

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils (z. B. Entwicklung einer Hemmkörperhämophilie) oder des Sicherheitsrisikos (z. B. Infektionsrisiko) evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass eine der oben genannten Therapien regelhaft in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) vorzuziehen ist.

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Lonoctocog alfa wie folgt bewertet:

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

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Lonoctocog alfa keine direkten Vergleichsstudien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein indirekter Vergleich wurde nicht angestrebt.

Bei den im Dossier dargestellten Zulassungsstudien CSL627_1001 (n = 173; Alter ≥ 12 bis ≤ 65 Jahre) sowie CSL627_3002 (n = 83; Alter < 12 Jahre) handelt es sich um zwei offene, multizentrische, einarmige Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lonoctocog alfa bei vorbehandelten männlichen Patienten mit schwerer Hämophilie A unterschiedlicher Altersgruppen. Beide Studien starteten mit einer initialen Phase zur Pharmakokinetik nach Einmalgabe der Studienmedikation. Studie CSL627_1001 schloss in der Pharmakokinetik-Phase einen Vergleich gegenüber Octocog alfa ein (Cross-over-Design nach 4-tägiger Auswaschphase). Im Gegensatz dazu war in Studie CSL627_3002 die Untersuchung der Pharmakokinetik vor Beginn der Behandlungsperiode optional und ausschließlich nach Einmalgabe von Lonoctocog alfa durchgeführt worden. In beiden Studien folgte auf die Pharmakokinetik eine Behandlungs- und Extentionsphase mit einer Behandlungsdauer von insgesamt bis zu 24 Monaten. Untersucht wurden jeweils die Prophylaxe und anlassbezogene Bedarfsbehandlung.

Die beiden einarmigen Studien liegen der Zulassung zu Grunde, stellen jedoch keinen Vergleich gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie dar und können vom G-BA nicht berücksichtigt werden.

Der Unternehmer beabsichtigte keinen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Fazit:

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Lonoctocog alfa vor. Der G-BA betrachtet die dargelegten Ergebnisse insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Zusatznutzen von Lonoctocog 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 Patienten

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

Der G-BA legt die in vorangegangenen Beschlüssen³ 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 Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Afstyla[®] (Wirkstoff: Lonoctocog alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Juni 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004075/WC500224591.pdf

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Afstyla[®] bei zuvor unbehandelten Patienten ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 1. Juli 2017).

³ Beschluss vom 16.06.2016 zu Efmoroctocog alfa, Beschluss vom 07.05.2015 zu Simoctocog alfa sowie Beschluss vom 03.07.2014 zu Turoctocog alfa.

Behandlungsdauer

Behandlungsdauer bei Patienten mit schwerer Hämophilie (Prophylaxe)⁴:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus ⁵ je Patientengruppe ⁶	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lonoctocog alfa (Afstyla [®])	2 bis 3 x wöchentlich	kontinuierlich	1	104 - 156
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII				
Efmoroctocog alfa (Elocta [®])	alle 3 bis 5 Tage	kontinuierlich	1	73 - 122
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 (z.B. Kovaltry [®]) ⁷	2 bis 3 x wöchentlich	kontinuierlich	1	104 - 156
	<u>< 12 Jahre</u>			2 bis 3 x wöchentlich oder alle 2 Tage

⁴ 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.

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

⁶ Einzelne Patientengruppen werden nur bei abweichendem Behandlungsmodus separat gelistet

⁷ Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Kosten für Kovaltry[®]. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII					
human-plasmatische Präparate (z.B. Optivate [®]) ⁸	alle 2 bis 3 Tage		kontinuierlich	1	122 - 183
	<u>< 6 Jahre</u>	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 von Lonoctocog alfa sowie der Wirkstoffe (Faktor VIII-Präparate) der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt, der zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A benötigt wird. Der Verbrauch wird gemäß der jeweiligen Fachinformation pro Injektion für die relevanten Altersgruppen (< 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 kg⁹, 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.

Für Lonoctocog alfa gilt gemäß Fachinformation für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren ein Dosierungsschema von 20 bis 50 I. E. und für Kinder unter 12 Jahren 30 bis 50 I. E. Faktor-VIII pro kg Körpergewicht (jeweils 2 bis 3-mal wöchentlich). Für die zweckmäßige Vergleichstherapie ist das Therapieschema gemäß Fachinformation für Efmorococog alfa 25 bis 65 I. E. und für die weiteren Präparate 20 bis 40 I. E. Faktor-VIII pro kg Körpergewicht. Abweichungen gibt es für die Verbrauchsspannen für Patienten unter 12 Jahren für Kovaltry[®] (20 bis 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.

⁸ Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Kosten für Optivate[®]. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

⁹ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013 [online]. 5. 11.2014 [Zugriff: 14.06.2017]. 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 1 686 I. E./Injektion diese zusammengesetzt aus drei Durchstechflaschen mit jeweils 1 000 I. E.; 500 I. E. und 250 I. E. Faktor-VIII.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke ¹⁰ (I. E./ Durchstechflasche)	Empfohlene Dosis pro kg/ KG	Dosierung pro Injektion ¹¹ (I. E.)	Jahresdurchschnittsverbrauch ¹² (Durchstechflasche)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lonoctocog alfa (Afstyla [®])	250	<u>≥ 12 Jahre</u>	<u>Erwachsene</u>	208 - 468
	500	20 - 50 I. E.	1 686 - 4 215	
	1 000	<u>< 12 Jahre</u>	<u>12 - < 18 Jahre</u>	208 - 312
	1 500	30 - 50 I. E.	1 234 - 3 085	
	2 000		<u>6 - < 12 Jahre</u>	104 - 312
	3 000		972 - 1 620 <u>< 6 Jahre</u>	104 - 312 450 - 750
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII				
Efmoroctocog alfa (Elocta [®])	250	25 - 65 I. E.	<u>Erwachsene</u>	146 - 366
	500		2 107,5 - 5 479,5	
	1 000		<u>12 - < 18 Jahre</u>	146 - 366
	1 500		1 542,5 - 4 010,5	
	2 000		<u>6 - < 12 Jahre</u>	73 - 244
	3 000		810 - 2 106 <u>< 6 Jahre</u>	73 - 122 375 - 975
Simoctocog alfa (Nuwiq [®])	250	20 - 40 I. E.	<u>Erwachsene</u>	366 - 549
	500		1 686 - 3 372	
	1 000		<u>12 - < 18 Jahre</u>	244 - 366
			1 234 - 2 468	

¹⁰ bei allen Wirkstoffen beträgt die Menge pro Packung 1 Durchstechflasche.

¹¹ 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.

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

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke ¹⁰ (I. E./ Durchstechflasche)	Empfohlene Dosis pro kg/ KG	Dosierung pro Injektion ¹¹ (I. E.)	Jahresdurchschnittsverbrauch ¹² (Durchstechflasche)
	2 000		<u>6 - < 12 Jahre</u> 648 - 1 296 <u>< 6 Jahre</u> 300 - 600	244 - 366 122 - 366
Turoctocog alfa (NovoEight®)	250 500 1 000 1 500 2 000 3 000	<u>≥ 12 Jahre</u> 20 - 50 I. E. <u>< 12 Jahre</u> 25 - 60 I. E.	<u>Erwachsene</u> 1 686 - 4 215 <u>12 - < 18 Jahre</u> 1 234 - 3 085 <u>6 - < 12 Jahre</u> 810 - 1 944 <u>< 6 Jahre</u> 375 - 900	312 - 468 312 156 156
Moroctocog alfa (ReFacto AF®)	250 500 1 000 2 000 3 000	20 - 40 I. E.	<u>Erwachsene</u> 1 686 - 3 372 <u>12 - < 18 Jahre</u> 1 234 - 2 468 <u>6 - < 12 Jahre</u> 648 - 1 296 <u>< 6 Jahre</u> 300 - 600	366 244 - 366 244 - 366 122 - 366
Octocog alfa (z.B. Kovaltry®)	250 500 1 000 2 000 3 000	<u>≥ 12 Jahre</u> 20 - 40 I. E. <u>< 12 Jahre</u> 20 - 50 I. E.	<u>Erwachsene</u> 1 686 - 3 372 <u>12 - < 18 Jahre</u> 1 234 - 2 468 <u>6 - < 12 Jahre</u> 648 - 1 620 <u>< 6 Jahre</u> 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	<u>≥ 6 Jahre</u> 20 - 40 I.E.	<u>Erwachsene</u> 1 686 - 3 372 <u>12 - < 18 Jahre</u> 1 234 - 2 468 <u>6 - < 12 Jahre</u> 648 - 1 296	366 - 732 244 - 549 244 - 366
		<u>< 6 Jahre</u> 17 - 30 I.E.	<u>< 6 Jahre</u> 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. Der Preis des günstigsten Präparates in der entsprechenden Wirkstärke ist angegeben.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (nach Wirkstärke) ¹³
	Zu bewertendes Arzneimittel
Lonoctocog alfa (Afstyla®)	324,28 € (250 I. E.)
	648,55 € (500 I. E.)
	1 297,10 € (1 000 I. E.)
	1 945,65 € (1 500 I. E.)
	2 594,20 € (2 000 I. E.)
	3 891,30 € (3 000 I. E.)

¹³ Die Preise setzen sich aus dem Herstellerabgabepreis zuzüglich der Mehrwertsteuer zusammen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII	
Efmoroctocog alfa (Elocta [®])	280,25 € (250 I. E.)
	560,49 € (500 I. E.)
	1 120,98 € (1 000 I. E.)
	1 681,47 € (1 500 I. E.)
	2 241,96 € (2 000 I. E.)
	3 362,94 € (3 000 I. E.)
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.)
	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: 01.07.2017

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 21. Oktober 2016 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Dezember 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 21. Dezember 2016 statt.

Am 31. Januar 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Lonoctocog alfa beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Februar 2017 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 Lonoctocog alfa beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 25. April 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Mai 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stel-

lungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Juni 2017 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Juli 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Juli 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. Mai 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juni 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Juni 2017 26. Juni 2017 3. Juli 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juli 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Juli 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Juli 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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 – Lonococog alfa

Vom 20. Juli 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Juli 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 6. Juli 2017 (BAnz AT 27.07.2017 B2), wie folgt zu ändern:

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

Lonoctocog alfa

Beschluss vom: 20. Juli 2017

In Kraft getreten am: 20. Juli 2017

BAnz AT 08.08.2017 B4

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

Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). Afstyla[®] kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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 Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Afstyla[®] (Wirkstoff: Lonoctocog alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Juni 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004075/WC500224591.pdf

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Afstyla[®] bei zuvor unbehandelten Patienten ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten¹⁴:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient	
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Lonoctocog alfa (Afstyla®)	Erwachsene	236 072,20 – 859 977,30 €
	12 - < 18 Jahre	168 623,00 - 657 629,70 €
	6 - < 12 Jahre	134 898,40 - 354 108,30 €
	< 6 Jahre	67 449,20 – 151 760,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII		
Efmoroctocog alfa (Elocta®)	Erwachsene	184 120,97 – 752 177,58 €
	12 - < 18 Jahre	143 205,20 – 581 228,13 €
	6 - < 12 Jahre	81 831,54 – 307 709,01 €
	< 6 Jahre	40 915,77 – 136 759,56 €
Simoctocog alfa (Nuwiq®)	Erwachsene	222 306,88 - 666 920,63 €
	12 - < 18 Jahre	158 790,63 - 476 371,88 €
	6 - < 12 Jahre	95 274,38 - 285 823,13 €
	< 6 Jahre	63 516,25 - 142 911,56 €
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Erwachsene	269 642,10 - 654 845,10 €
	12 - < 18 Jahre	192 601,50 - 500 763,90 €
	6 - < 12 Jahre	154 081,20 - 308 162,40 €
	< 6 Jahre	77 040,60 - 154 081,20 €
Moroctocog alfa (ReFacto AF®)	Erwachsene	246 443,05 - 739 329,15 €
		176 030,75 - 528 092,25 €

¹⁴ Die Preise unterliegen nicht der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV).

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient	
	12 - < 18 Jahre	105 618,45 - 316 855,35 €
	6 - < 12 Jahre	70 412,30 - 158 427,68 €
	< 6 Jahre	
Octocog alfa (z.B. Kovaltry®) ¹⁵	Erwachsene	237 718,21 - 713 154,62 €
	12 - < 18 Jahre	169 798,72 - 509 396,16 €
	6 - < 12 Jahre	101 879,23 - 418 292,62 €
	< 6 Jahre	67 919,49 - 179 268,26 €
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII		
humanplasmatische Präparate (z.B. Optivate®) ¹⁶	Erwachsene	190 548,75 - 571 646,25 €
	12 - < 18 Jahre	136 106,25 - 408 318,75 €
	6 - < 12 Jahre	81 663,75 - 244 991,25 €
	< 6 Jahre	69 615,00 €

Stand Lauer-Taxe: 01.07.2017

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Juli 2017 in Kraft.

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

Berlin, den 20. Juli 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

¹⁵ Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Kosten für Kovaltry®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

¹⁶ Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Kosten für Optivate®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. Januar 2017 ein Dossier zum Wirkstoff Lonicocog alfa eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Mai 2017 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 06.06.2017 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 30.05.2017

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
CSL Behring GmbH	23.05.2017
Bayer Vital GmbH	18.05.2017
Baxalta Deutschland GmbH (SHIRE)	18.05.2017
Roche Pharma AG	22.05.2017
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.05.2017
Dr. med. Hans-Hermann Brackmann, Akademischer Direktor i.R., Hämophiliezentrum Universität Bonn, Institut für Experimentelle Hä- matologie und Transfusionswesen	23.05.2017
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)	23.05.2017
CSL Behring GmbH	23.05.2017
Bayer Vital GmbH	18.05.2017
Baxalta Deutschland GmbH (SHIRE)	18.05.2017
Roche Pharma AG	22.05.2017
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.05.2017
Dr. med. Hans-Hermann Brackmann, Akademischer Direktor i.R., Hämophiliezentrum Universität Bonn, Institut für Experimentelle Hä- matologie und Transfusionswesen	23.05.2017
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)	23.05.2017

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
CSL Behring GmbH						
Averwenser, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schuster, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Wilke, Hr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Wittenberg, Hr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bayer Vital GmbH						
Kunze, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Evertz, Fr.						
Baxalta Deutschland GmbH						

Wolff, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Brondke, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. med. Hans-Hermann Brackmann, Hämophiliezentrum Universität Bonn,						
Brackmann, Hr. Dr. med.	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der CSL Behring GmbH

Datum	23.05.2017
Stellungnahme zu	Lonoctocog alfa (AFSTYLA®)
Stellungnahme von	<i>CSL Behring GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Hämophilie A wird durch eine verminderte oder fehlende Aktivität des Blutgerinnungsfaktors VIII im Blut verursacht (1). Dadurch wird der komplexe Prozess der Blutgerinnung gestört. Das führt bei Hämophilie A-Erkrankten zu einer erhöhten Blutungsneigung, wobei diese Blutungen spontan und ohne äußeren Einfluss auftreten können (2). Die spontanen Blutungen treten vermehrt an den Gelenken auf. Daraus resultieren irreversible Gelenkschäden (Hämarthropathien), die zu einer lebenslangen Beeinträchtigung des Patienten sowie zu dauerhaften Folgekosten für funktionserhaltende Therapien für die Kostenträger (Physiotherapie, Gelenkersatz, etc.) führen.</p> <p>Weitere risikoreiche Lokalisationen der Blutungen sind das Gehirn und der Gastrointestinaltrakt (3, 4). Besonders gefährlich sind die oft unerkannt bleibenden Mikroblutungen. Sie stellen für an Hämophilie A erkrankte Patienten ein immenses und dauerhaftes Risiko dar, da sie je nach Art und Auftreten oftmals weitreichende medizinische und versorgungsökonomische Folgen nach sich ziehen können (z. B. wie die oben beschriebene Chronifizierung von Gelenkschäden oder intrakranielle Blutungen) (5, 6). Die Betroffenen leiden zeitlebens an einem erhöhten Blutungsrisiko sowie an den Komplikationen, die mit den genannten Blutungen einhergehen können (2).</p> <p>Die Therapie der Hämophilie A besteht daher darin, den fehlenden endogenen Faktor VIII lebenslang zu substituieren und damit die Blutungsneigung zu korrigieren und so insbesondere das Auftreten von spontanen Blutungen, die unabhängig von der körperlichen Aktivität</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Diese haben keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Lonoctocog 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 vorgebrachten Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet.</p>

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Betroffenen entstehen, zu vermeiden. Dabei kommt der patienten-individuellen Therapiezielführung eine bedeutende Rolle zu.</p> <p>Basierend auf der Höhe der endogenen Faktor VIII-Restaktivität werden drei Schweregrade unterschieden, wobei die Ausprägung der Blutungsneigung eng mit dieser Restaktivität korreliert (4, 7). Nicht an Hämophilie A erkrankte Personen besitzen eine endogene Faktor VIII-Aktivität zwischen 50 und 150 I.E./100 ml bzw. zwischen 50 und 150 % (2). Bei Hämophilie A-Patienten mit einer schweren Verlaufsform, liegt eine Restaktivität von < 1 % vor, bei Patienten, die an der mittelschweren Form erkrankt sind, besteht eine Faktor VIII-Aktivität von 1 - 5 % der normalen Aktivität und bei Patienten mit der milden Form kann eine Faktoraktivität von > 5 - 40 % gemessen werden. Die schwerste Form der Hämophilie A tritt bei 65 % der Fälle auf. Dagegen sind von der mittelschweren bzw. milden Form etwa 15 bzw. 20 % der Hämophilie A-Patienten betroffen (8).</p> <p>Je nach Schweregrad kommen die Blutungssymptome unterschiedlich stark und häufig vor (4). Dabei ist das Risiko zu bluten umso höher, je geringer die Restaktivität des Faktor VIII ist und nimmt dementsprechend graduell von der milden bis hin zur schweren Form der Hämophilie A zu (3). Somit impliziert bereits die international anerkannte Einteilung der Schweregrade einen direkten Zusammenhang zwischen der Faktoraktivität des Patienten und seiner Blutungsneigung. Je länger der Faktorspiegel über dem Schwellenwert von 1 % gehalten werden kann, desto länger kann ein Schutz vor vermehrten spontanen Blutungen bestehen. Neben der Faktor VIII-Konzentration über die Zeit gibt die AUC_{0-t} (area under the curve/Fläche unter der Kurve) ebenfalls Auskunft über die Bioverfügbarkeit eines Faktor VIII-Präparates im Körper und bestimmt wie lange ein Schutz vor sogenannten Durchbruchblutungen besteht (9).</p>	

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hierbei ist hervorzuheben, dass sich Krankheitsverständnis, Therapiekonzept (Substitution des fehlenden Faktors) sowie die Schweregrad-einteilung in jahrzehntelanger erfolgreicher Behandlungserfahrung als nützlich und richtig erweisen haben. Weitere Faktoren, wie die Lokalisation der Verletzung, Art und Größe der Wundfläche sowie der Zustand des Gewebes können Ausmaß und Risiko der Blutungen beeinflussen (2).</p> <p>Das Blutungsrisiko ist nicht allein vom Schweregrad abhängig sondern steht auch im Zusammenhang mit der physischen Aktivität (mithin der Lebensweise) des Patienten. Daher ist es sinnvoll, die Therapie an die jeweils aktuellen individuellen Bedürfnisse des Patienten anzupassen. Unbehandelt besteht bei Hämophilie A-Patienten mit schwerer Verlaufsform bereits nach leichten Verletzungen die ernstzunehmende Gefahr zu verbluten (6).</p> <p>Die medizinökonomischen Begutachungskriterien eines neuen Faktor VIII-Produktes sollten neben Sicherheit, Qualität, Kosten-Nutzen-Profil und Wirksamkeit eben auch den patientenindividuellen Charakter der Erkrankungen mit berücksichtigen. Höhere Faktorspiegel und/oder längere Injektionsintervalle erlauben dem Arzt besser auf den individuellen Charakter der Erkrankung und die Bedürfnisse des Patienten hinsichtlich der Lebensführung einzugehen.</p> <p>Lonoctocog alfa</p> <p>Lonoctocog alfa ist ein Faktor VIII-Präparat, welches sich insbesondere durch</p> <ul style="list-style-type: none">• ein hervorragendes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil, sowohl bei der Behandlung von Erwachsenen als auch von Kindern,	

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• der Möglichkeit einer individualisierten und flexiblen Therapie,• sowie dem Potenzial für eine wirtschaftliche und ressourcenschonende Behandlung <p>auszeichnet. Das konnte in dem bis heute umfangreichsten Studienprogramm mit zwei Studien (CSL627_1001 und CSL627_3002) mit insgesamt 256 Patienten an 19.479 Expositionstagen bemerkenswert gezeigt werden.</p> <p><u>Wirksamkeit und Sicherheit</u></p> <p>In den im Dossier dargestellten Zulassungsstudien CSL627_1001 und CSL627_3002 wurde die Wirksamkeit von Lonoctocog alfa in der Behandlung von Blutungsepisoden bei Hämophilie A-Patienten mit schwerer Form überwiegend mit exzellent oder gut bewertet. Die hervorragende Wirksamkeit des Faktor VIII-Präparates in der Prophylaxe zeigte sich eindrucksvoll in der medianen annualisierten Spontanblutungsrate (AsBR). So lag sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern die AsBR im Median bei 0,00 (10). Das ist von besonderer Bedeutung, da die AsBR die Blutungen darstellt, die ohne äußere Einwirkung entstehen, und somit die Krankheitsschwere sowie den Behandlungseffekt besonders gut abbildet. Grundsätzlich bedeutet eine niedrige Blutungsrate, dass das Risiko von Blutungen gesenkt ist und Folgeschäden vermieden werden (11). Die Reduktion von Blutungen stellt eines der wesentlichen Therapieziele in der Hämophilie A dar (12).</p> <p>Darüber hinaus besitzt Lonoctocog alfa eine einzigartige einkettige Struktur, wodurch der Faktor VIII verstärkt an den von Willebrand-Faktor bindet (13). Dies trägt zu einer Verbesserung der pharmakokinetischen Eigenschaften bei und führt zu einer längeren Wirksamkeit im Blut. Durch die rekombinante Herstellungsweise ist das Restrisiko</p>	

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Pathogenübertragung sehr gering. Lonoctocog alfa enthält keine chemischen Additive oder Zusatzstoffe, die zu einer Ablagerung im Körper führen könnten (14). Bei den untersuchten vorbehandelten Patienten der Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 traten außerdem keine Todesfälle auf und es gab keine Entwicklung von Hemmkörpern. Die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse waren meist mild in ihrer Ausprägung. Lonoctocog alfa bietet damit eine exzellente Verträglichkeit und Sicherheit (10).</p> <p><u>Individualisierte Therapie und Flexibilität</u></p> <p>Durch individuelle Therapieregime und höhere Flexibilität in der Behandlung werden Erwachsene und Kinder mit Hämophilie A in einem weitestgehend normalen Leben und an der Teilhabe an sozialen Aktivitäten im privaten sowie im beruflichen Bereich unterstützt. Das ist auch die Intention des Bundesteilhabegesetzes (15). Längere Injektionsintervalle bieten zudem das Potenzial die Adhärenz der Patienten zu verbessern und somit auch die klinischen Outcomes zu optimieren. Außerdem werden intravenöse Injektionen von Patienten, vor allem von Kindern, oftmals als schmerzhaft empfunden und sind belastend (16). Eine Reduktion der benötigten Anzahl an Injektionen geht mit einer Verminderung der Belastung für die Patienten einher. Darüber hinaus legen an Hämophilie A-Erkrankte bei der Wahl der Behandlung vor allem Wert auf eine möglichst geringe Anzahl an Infusionen (17).</p> <p>Für Lonoctocog alfa konnte in den Zulassungsstudien gezeigt werden, dass der Faktor VIII eine verlängerte Verfügbarkeit im Blut besitzt, sodass der Talspiegel des Faktors, ohne den Faktorverbrauch zu erhöhen, ca. vier Tage über dem wichtigen Schwellenwert von 1 I.E./dl gehalten werden kann (18). Insbesondere in den ersten 48 h hatten die Patienten einen höheren Faktor VIII-Spiegel und somit einen höheren</p>	

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Schutz vor Blutungen. Dies ist vor allem für Patienten, die sportlich aktiv sind oder bei denen große operative Eingriffe bevorstehen von großer Bedeutung. Den Patienten kann mit Lonoctocog alfa eine individualisierte Therapie ermöglicht werden.</p> <p>Aufgrund der Ergebnisse der Studien CSL627_1001 und CSL627_3002 zu Lonoctocog alfa ist davon auszugehen, dass für einen Teil der Hämophilie A-Patienten ein Prophylaxeregime mit zwei Injektionen pro Woche ausreichend sein wird. Die Verlängerung des Injektionsintervalls geht dabei nicht zu Lasten der AsBR. Sowohl für Erwachsene als auch für Kinder blieb die AsBR im Median gleichbleibend bei 0,00. Somit ist ein ausreichender Schutz bei einer geringeren Anzahl an Injektionen gewährleistet.</p> <p>Außerdem konnte in den kürzlich veröffentlichten Daten der Studie CSL627_3002 10 von 48 Kindern erfolgreich von einem Behandlungsregime von dreimal wöchentlich auf eine Dosierung zweimal die Woche eingestellt werden, während bei keinem Patienten das Dosierungsintervall von zweimal auf dreimal wöchentlich verkürzt werden musste (19). Unter den Real-Life-Bedingungen der Studie konnte demnach der Anteil an Patienten, der zweimal wöchentlich behandelt wurde, mehr als verdoppelt werden. Auch in der Studie CSL627_1001 hat sich bei Erwachsenen der Anteil an Patienten, der zweimal wöchentlich behandelt wurde, von sechs auf 17 Patienten erhöht und damit ca. verdreifacht (20). Dies senkt die Belastung durch die Behandlung, insbesondere bei Kindern, deutlich und führt ebenfalls zu einer Entlastung der Eltern bzw. der Betreuungspersonen.</p> <p><u>Wirtschaftlichkeit und ressourcenoptimierter Einsatz</u></p> <p>Die Verlängerung des Injektionsintervalls von Lonoctocog alfa von dreimal auf zweimal wöchentlich führte in den Studien nicht zu einem</p>	

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erhöhten Faktorverbrauch. Im Mittel war der Verbrauch durch die Intervallverlängerung sogar deutlich verringert. So lag die mittlere verabreichte prophylaktische Dosis pro Erwachsenen pro Jahr bei der Dosierung zweimal wöchentlich ca. 1.000 I.E. unter der Dosis dreimal wöchentlich (3.974,5 I.E. versus 4.768,7 I.E.). Auch in der Studie CSL627_3002 zeigte sich für Kinder eine mittlere verabreichte prophylaktische Dosis pro Patient pro Jahr von 3.901,86 I.E. bei zweimal wöchentlicher Verabreichung entgegen 5.266,06 I.E. bei dreimal wöchentlicher Dosierung (10). Dies ist durchaus auch aus dem Blickwinkel der gesetzlichen Krankenversicherungen in Bezug auf die Arzneimittelausgaben im Bereich der Hämophilie relevant. Somit besitzt Lonoctocog alfa das Potenzial für eine wirtschaftliche und ressourcenschonende Behandlung in der Indikation Hämophilie A.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Lonococog alfa zeichnet sich durch ein hervorragendes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil aus. Das Faktor VIII-Präparat bietet eine verlängerte Wirksamkeit, die sich darin äußert, dass für einen Teil der Patienten ein Dosierungsintervall von zweimal wöchentlich statt dreimal wöchentlich möglich ist. Dies geht nicht zu Lasten der Spontanblutungsrate, die in beiden Behandlungsregimen bei Erwachsenen und Kindern im Median bei 0,00 lag. Diese Flexibilität bei gleichbleibendem Schutz vor spontanen Blutungen gestattet eine individualisierte Therapie und bietet insbesondere Kindern eine angemessene Behandlung. Darüber hinaus hat Lonococog alfa das Potenzial für eine wirtschaftliche und ressourcenoptimierte Therapie.</p>	

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 4, Z. 10ff</p> <p>S. 6, Z. 18ff</p> <p>S. 9, Z. 18ff</p>	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG bemängelt, dass keine Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) gesucht wurden. Konkret heißt es in der Kurzfassung:</p> <p><i>„Der pU hat seine Kriterien zum Einschluss von Studien auch gar nicht auf eine vollständige Beantwortung der Fragestellung zum Zusatznutzen ausgelegt, da er keine Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gesucht hat.“</i></p> <p>sowie in Abschnitt 2.3:</p> <p><i>„Der pU hat seine Kriterien zum Einschluss von Studien auch gar nicht auf eine vollständige Beantwortung der Fragestellung zum Zusatznutzen ausgelegt, da er keine Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gesucht hat (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1).“</i></p> <p>Weiterhin heißt es in der Nutzenbewertung in Abschnitt 2.7.2.1:</p> <p><i>„Der pU benennt in seinen Einschlusskriterien Lonococog alfa als Intervention. Für die Vergleichstherapie benennt er hingegen „keine Einschränkung“ als Ein- und Ausschlusskriterium. Hieraus wird zunächst nicht deutlich, ob der pU bei der Suche nach nicht randomisierten Studien auch nach Studien mit der Vergleichstherapie ge-</i></p>	

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 11, Z. 11ff	<p><i>sucht hat. Der pU argumentiert jedoch in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.6 des Dossiers, dass ein adjustierter indirekter Vergleich auf Basis eines Brückenkomparators nicht möglich sei, da keine vergleichenden Studien für das zu bewertende Arzneimittel Lonococog alfa vorlägen und ein nicht adjustierter indirekter Vergleich nach der Verfahrensordnung keine valide Analyseverfahren darstelle. Aus dieser Argumentation des pU sowie seiner Studienselktion lässt sich entnehmen, dass er ausschließlich Studien mit Lonococog alfa gesucht und selektiert hat, nicht aber Studien zur Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1). Damit setzt der pU die in seiner Fragestellung getroffene Festlegung, den Zusatznutzen von Lonococog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie rekombinanter oder aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate abzuleiten, inhaltlich unvollständig um.“</i></p> <p>und im Abschnitt 2.7.2.3.1</p> <p><i>„Der pU hat keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Somit umfasst der Studienpool des pU für weitere Untersuchungen keine Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, sondern ausschließlich einarmige Studien zu Lonococog alfa (siehe Abschnitt 2.3). Die Informationsbeschaffung des pU zu den weiteren Untersuchungen ist daher inhaltlich unvollständig und nicht geeignet, einen Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie zu ermöglichen.“</i></p>	

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 12, Z. 22ff	<p>Letztendlich heißt es in Abschnitt 2.7.2.8.1.:</p> <p><i>„Die vorgelegten weiteren Untersuchungen sind insgesamt inhaltlich unvollständig (siehe Abschnitte 2.3 und 2.7.2.3.1) und somit für die Bewertung des Zusatznutzens von Lonoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.“</i></p> <p><u>Position CSL Behring GmbH:</u></p> <p>Die CSL Behring GmbH folgt der Interpretation des IQWiG nicht. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Literaturrecherche und Studienregistersuche waren sowohl für die Suche nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT) als auch für die Suche für weitere Untersuchungen nicht auf einen Komparator eingeschränkt. Die Suche bzw. deren Selektion war demnach offen angelegt und hätte jegliche vergleichende Studien oder aber auch einarmige Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und einer der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien identifiziert. Zur Bestimmung der zVT fand am 21.12.2016 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA statt. Der G-BA hat folgende zVT in der Indikation Hämophilie A bestimmt: rekombinante Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate sowie aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate (humanplasmatische Präparate).</p> <p>Da es keine direkt vergleichenden Studien zu Lonoctocog alfa (sowohl randomisiert als auch nicht randomisiert) gibt, konnte folglich</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Es wird auf die Anlage II sowie auf die Modulvorlagen im 5. Kapitel § 5 VerfO verwiesen.</p> <p>5. Kapitel § 9 Absatz 6 VerfO Satz 2 besagt, dass indirekte Vergleiche im Dossier vorgelegt werden können, wenn keine klinischen Studien zum direkten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen. [Hinweis GS: Zitat VerfO]</p> <p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Lonoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dokuments des</p>

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auch keine solche Studie gefunden werden. Jedoch wurden die einarmigen Zulassungsstudien von Lonococog alfa als zu bewertendes Arzneimittel in der Suche identifiziert.</p> <p>Auf die Durchführung einer separaten Suche mit einer der zweckmäßigen Vergleichstherapien als Intervention wurde, wie im Dossier beschrieben, verzichtet, da</p> <p>a) ein adjustierter indirekter Vergleich durch den fehlenden Vergleichsarm in den Eigenstudien nicht möglich war und</p> <p>b) ein nicht adjustierter indirekter Vergleich (historischer Vergleich) keine valide Analyseverfahren darstellt und nur bei dramatischen Effekten zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden kann.</p> <p>Ohne die Intention eines indirekten oder historischen Vergleichs ist in den Dossier Abschnitten 4.3.2.1 bis 4.3.2.3 keine eigenständige Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig.</p> <p>Die Literaturrecherche und die Studienregistersuche für weitere Untersuchungen sind daher geeignet, alle relevanten Studien zu identifizieren und einen vollständigen Studienpool abzubilden.</p>	<p>pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Lonococog alfa keine direkten Vergleichsstudien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein indirekter Vergleich wurde nicht angestrebt.</p>

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 18 Z. 22ff	<p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG kritisiert in seiner Nutzenbewertung das Folgende: <i>„Die Angaben des pU zu Turoctocog alfa stellen hinsichtlich der Obergrenzen der Jahrestherapiekosten je Altersgruppe eine Überschätzung dar, da sich aufgrund der Fachinformation [25] eine geringere Anzahl von Behandlungstagen bei der maximal empfohlenen Dosierung ergibt. Daher werden die Jahrestherapiekosten unter Berücksichtigung der Dosierungsangaben gemäß der Fachinformation von Turoctocog alfa [25] und der daraus folgenden Behandlungstage pro Jahr für die verschiedenen Altersgruppen neu berechnet (siehe Tabelle 8).“</i></p> <p><u>Position CSL Behring GmbH:</u> Die CSL Behring GmbH stimmt der Neuberechnung der Jahrestherapiekosten für Turoctocog alfa durch das IQWiG zu.</p>	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

1. 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.
2. Tallen G. Hämophilie A und B. *Kinderblutkrankheiten.de: Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie*; 2014.
3. Oldenburg J, Barthels M. Angeborene Koagulopathien am Beispiel der Hämophilie A und B, Hemmkörperhämophilie. *Hämostaseologie*. 2008;28:335-347.
4. Olivieri M, Bidlingmaier C, Kurnik K. Plasmatische Hämostasestörungen. 2014:483-490.
5. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSS J*. 2010;6(1):37-42.
6. Meili EO. Ausgeprägte Blutungsneigungen - Angeborener Mangel an Gerinnungsfaktor und erworbene Inhibitoren. *Hämostaseologie*. 2004;24:221-233.
7. White GC, 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J, Subcommittee FVaFl. Definitions in Hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*. 2001;85(3):560.
8. Hesse J, Haschberger B, Heiden M, Seitz R, Schramm W. Neue Daten aus dem Deutschen Hämophileregister. *Hämostaseologie*. 2013;33 (Suppl 1):15-21.
9. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, Bjorkman S, Oh M, Fritsch S, Schroth P, Spotts G, Astermark J, Ewenstein B, r AHFPFMSG. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2009;7(3):413-420.
10. CSL Behring GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Lonoctocog alfa (AFSTYLA®). 2017; <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/277/#tab/dossier>.
11. Bauer KA. Current challenges in the management of hemophilia. *Am J Manag Care*. 2015;21(6 Suppl):S112-122.
12. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten 4. überarbeitete und aktualisierte Auflage. 2014.
13. Zollner S, Raquet E, Claar P, Müller-Cohrs J, Metzner HJ, Weimer T, Pragst I, Dickneite G, Schulte S. Non-clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of rVIII-SingleChain, a novel recombinant single-chain factor VIII. *Thromb Res*. 2014;134(1):125-131.
14. Zollner SB, Raquet E, Muller-Cohrs J, Metzner HJ, Weimer T, Pragst I, Dickneite G, Schulte S. Preclinical efficacy and safety of rVIII-SingleChain (CSL627), a novel recombinant single-chain factor VIII. *Thromb Res*. 2013;132(2):280-287.
15. Bundesgesetzblatt. Gesetz zur Stärkung der Teilhabe und Selbstbestimmung von Menschen mit Behinderungen (Bundesteilhabegesetz – BTHG). 2016.
16. Saxena K. Barriers and perceived limitations to early treatment of hemophilia. *J Blood Med*. 2013;4:49-56.
17. Furlan R, Krishnan S, Vietri J. Patient and parent preferences for characteristics of prophylactic treatment in hemophilia. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:1687-1694.
18. Klamroth R, Simpson M, von Depka-Prondzinski M, Gill JC, Morfini M, Powell JS, Santagostino E, Davis J, Huth-Kuhne A, Leissing C, Neumeister P, Bensen-Kennedy

- D, Feussner A, Limsakun T, Zhou M, Veldman A, St Ledger K, Blackman N, Pabinger I. Comparative pharmacokinetics of rVIII-SingleChain and octocog alfa (Advate®) in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2016.
19. Stasyshyn O, Djambas Khayat C, Iosava G, Ong J, Abdul Karim F, Fischer K, Veldman A, Blackman N, St Ledger K, Pabinger I. Safety, efficacy and pharmacokinetics of rVIII-SingleChain in children with severe hemophilia A: results of a multicenter clinical trial. *J Thromb Haemost*. 2017;15(4):636-644.
 20. Mahlangu J, Kuliczowski K, Karim FA, Stasyshyn O, Kosinova MV, Lepatan LM, Skotnicki A, Boggio LN, Klamroth R, Oldenburg J, Hellmann A, Santagostino E, Baker RI, Fischer K, Gill JC, P'Ng S, Chowdary P, Escobar MA, Khayat CD, Rusen L, Bensen-Kennedy D, Blackman N, Limsakun T, Veldman A, St Ledger K, Pabinger I, Investigators A. Efficacy and safety of rVIII-SingleChain: results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A. *Blood*. 2016;128(5):630-637.

5.2 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Datum	<< 10.05.2017 >>
Stellungnahme zu	<< Lonococog alfa/AFSTYLA >>
Stellungnahme von	<< <i>Bayer Vital GmbH</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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®) sind als rekombinante Faktor VIII direkte Mitbewerber von Lonoctocog alfa (AFSTYLA) in der genannten Indikation. Der Zulassungsinhaber ist die Bayer AG; darüber hinaus ist die Bayer AG ebenfalls Zulassungsinhaber für die Produkte Heli-xate® NexGen und Iblis® mit demselben Wirkstoff (Octocog alfa).</p> <p>Im Nutzendossier zu Lonoctocog alfa (AFSTYLA) wird von der CSL Behring GmbH als einreichendes pharmazeutisches Unternehmen (pU) an verschiedenen Stellen Bezug auf Octocog alfa genommen.</p> <p>Bayer nimmt im folgenden Stellung zu zwei Aspekten der IQWiG Bewertung:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) werden wichtige Differenzen in Bezug auf Sicherheitsaspekte zwischen rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Produkten nicht in Betracht gezogen. 2. In der Bewertung zum Nachweis des Zusatznutzens finden die EMA Richtlinien für Zulassungsstudien in der Hämophilie A keine Berücksichtigung. <p>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 Lonoctocog alfa (AFSTYLA) persönlich ver-</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Diese haben keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Lonoctocog 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 vorgebrachten Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 3	<p>Anmerkung: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>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.</p> <p>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-Produkten vorlegt.</p> <p>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 sowie auch im Modul 3 Abschnitt 3.1.1 des Nutzendossiers von Efmorococog alfa (Elocta®) vom 01.01.2016 beschrieben. Auch aus Bayer Sicht sollten rFVIII-Produkte im Rahmen einer Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V ausschließlich eine rekombinante zweckmäßige</p>	<p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p> <p>Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils (z. B. Entwicklung einer Hemmkörperhämophilie) oder des Sicherheitsrisikos (z. B. Infektionsrisiko) evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass eine der oben genannten Therapien regelhaft in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) vorzuziehen ist.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleichstherapie erhalten.</p> <p>Die Bayer Vital GmbH verweist im Rahmen der Sicherheitsdiskussion auf drei wichtige Aspekte: (1) das Restrisiko Pathogene im humanen Plasma zu übertragen, (2) die gesetzliche Vorgabe der Chargenprüfung für aus humanem Plasma gewonnene Produkte und (3) die negativen Auswirkung von Proteinen in pdFVIII Konzentraten auf Humanzellen.</p> <p>1. Restrisiko für Pathogene in Plasmaprodukten</p> <p>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].</p> <p>2. Chargenprüfung von aus Blutplasma hergestelltem Faktor VIII</p> <p>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 zurück-</p>	<p>Aus dem Einwand und den Ausführungen ergibt sich für die die Nutzenbewertung von Lonoctocog alfa nach § 35a SGB V keine Änderung.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verfolgt werden kann. Dieses ist insbesondere seit der Verunreinigung von Plasmaprodukten mit HIV und Hepatitis Viren in den 1980er Jahren absolut essentiell.</p> <p>Für rFVIII-Produkte sieht der Gesetzgeber keine Chargenprüfung vor.</p> <p>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 Be-</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>scheid über die Freigabe der Charge. Dieser nationale Freigabebescheid erlaubt es dem Pharmazeutischen Unternehmer, die Charge in Deutschland zu vermarkten. Die experimentelle Prüfung für die Chargenfreigabe in Deutschland kann entweder durch das PEI oder ein amtliches Arzneimittelkontrolllabor eines anderen Mitgliedstaates der Europäischen Union (EU) bzw. des Europäischen Wirtschaftsraums (EWR) durchgeführt werden.</p> <p>Für rFVIII-Produkte hingegen besteht keine Chargenprüfung. Dieser Umstand belegt, dass es auch aus Sicht des Gesetzgebers eindeutige Unterschiede zwischen den beiden Produktgruppen (rFVIII und pdFVIII) gibt.</p> <p>3. Zellulärer Stress durch Verunreinigungen in pdFVIII-Produkten</p> <p>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. In einer früheren wissenschaftlichen Publikation [4] wurde ebenfalls auf durch Plasmaproteine verursachte Verunreinigung von pdFVIII Chargen hingewiesen. Durch</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Herstellungs- und Virussicherheitsmethoden bedingt kann es zur Degradation der humanen Proteine während der Produktion kommen, die die zelluläre Abwehr stimulieren können.</p> <p>In einer weiteren, aktuellen Publikation [5] wird auf die möglichen klinischen Auswirkungen solcher Verunreinigungen hingewiesen. Die Autoren kommen 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.</p> <p>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.</p> <p>Der durch pdFVIII induzierte zelluläre Stress konnte beim rFVIII nicht nachgewiesen werden.</p> <p>Die oben beschriebenen Aspekte belegen, dass es durchaus relevante Unterschiede zwischen aus Humanplasma gewonnenen und rFVIII-Produkten gibt. Somit muss für einen rFVIII als ZVT eine</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapie mit rekombinanten FVIII herangezogen werden.</p> <p>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.</p>	
Seite 3	<p>Anmerkung: Relevante Daten für die Nutzenbewertung lagen nicht vor</p> <p>Laut IQWiG Bewertung liegen keine geeigneten 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 das rFVIII-Produkt AFSTYLA, sondern auch die</p>	<p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Lonoctocog 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.</p> <p>Die Nutzenbewertung erfolgt gemäß § 7 Absatz 1 AM-NutzenV. 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. Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bereits AMNOG bewerteten rFVIII-Produkte NovoEight®, Nuwiq® und Elocta® bzw. in der Entwicklung befindliche rFVIII-Produkte.</p> <p>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.</p>	(vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV).

Literaturverzeichnis

1. DiMinno, G., et al., *Pathogen Safety of Long-Term Treatments for Bleeding Disorders: (Un)Predicable Risks and Evolving Threats*. *Semin Thromb Hemost*, 2013. 39: p. 779-793.
2. PEI. Chargenprüfung (human). 2014 (aktualisiert 06.11.2014) 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), p. 175-184.
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. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 rev.1; 2016.

5.3 Stellungnahme Baxalta Deutschland GmbH

Datum	<< 19.05.2017 >>
Stellungnahme zu	<< Lonoctocog alfa/Afstyla >>
Stellungnahme von	<< <i>Baxalta, now part of SHIRE</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Baxalta, now part of SHIRE

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 8, Zeile 3ff.	<p>Anmerkung: „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.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Gegenüber der bisherigen Spruchpraxis des G-BA sieht der Stellungnehmende eine Vergleichbarkeit nur gegenüber rekombinanten Faktor VIII Präparaten der dritten Generation gegeben.</p> <p>Obgleich Hersteller von pdFVIII Präparaten heutzutage verschiedene Methoden der Virusinaktivierung nutzen, um das Risiko einer Übertragung von bekannten Pathogenen zu reduzieren, existieren bisher keine Techniken zur Eliminierung von B19 Parvoviren, die durch Blut übertragene Infektionskrankheiten auslösen könnten. Des Weiteren bleibt unklar, wie effektiv virusinaktivierende Methoden bezüglich bislang unbekannter Pathogene sind. Ausgehend von den Erfahrungen mit dem Parvovirus PARV4, das erstmals im Jahr 2005 beschrieben wurde, weisen die World Federation of Hemophilia (WFH) und die European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) in ihren Richtlinien</p>	<p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p> <p>Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils (z. B. Entwicklung einer Hemmkörperhämophilie) oder des Sicherheitsrisikos (z. B. Infektionsrisiko) evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass eine der oben genannten Therapien regelhaft in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) vorzuziehen ist.</p>

Stellungnehmer: Baxalta, now part of SHIRE

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zudem auf eine Gefährdung durch Prionen hin, da diese beim Herstellungsprozess von pdFVIII-Präparaten nicht inaktiviert werden können.</p> <p>rFVIII Präparate der ersten und zweiten Generation enthalten tierische und/oder menschliche Proteine entweder im Medium der Zellkultur (2. Generation) oder sowohl im Medium der Zellkultur als auch im finalen Konzentrat (1. Generation). rFVIII Präparate der dritten Generation beinhalten dagegen als Endprodukte keine tierischen oder menschlichen Plasmaproteine. Auch das Medium der Zellkultur ist frei von Proteinen aus tierischem oder menschlichem Blut. Des Weiteren wird auf den Zusatz von Plasmaproteinen bei der Herstellung verzichtet. Im Vergleich zu pdFVIII Konzentraten ist das Risiko einer viralen Kontamination bei rFVIII Präparaten im Allgemeinen wesentlich geringer. Zudem lässt sich mit fortschreitender Generation eine Risikoreduktion der Erregerübertragung zeigen.</p>	<p>Aus dem Einwand und den Ausführungen ergibt sich für die die Nutzenbewertung von Lonococog alfa nach § 35a SGB V keine Änderung.</p>
<p>Modul 3, Abs. 3.3, Seite 41ff. (Tab. 3-10) + S. 52f. (Tab. 3-16) + S. 54, Zeile 3ff.</p>	<p>Anmerkung: „Die Jahrestherapiekosten sind in Spannen angegeben. Die Spannen ergeben sich aus den jeweiligen Spannen der Behandlungstage und der Verbrauchsspanne. Dabei werden immer die unteren bzw. oberen Grenzen der jeweiligen Spannen miteinander verrechnet.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: Baxalta, now part of SHIRE

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auch wenn die Berechnung der Jahrestherapiekosten der verschiedenen Präparate die formalen Anforderungen erfüllt, geben die daraus resultierenden Ergebnisse aus Sicht des Stellungnehmenden keineswegs die Versorgungsrealität in Deutschland wieder. Dies sei hier anhand des Beispiels der in Tabelle 3-10 dargestellten Spanne der Behandlungstage pro Patient pro Jahr verdeutlicht:</p> <p>So ist der Tabelle etwa für Lonoctocog alfa eine Spanne von 104-156 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr zu entnehmen, wohingegen diese etwa für Moroctocog alfa 122-183 Tage beträgt. Dies resultiert aus den in den jeweiligen Fachinformationen im Wording leicht differierenden Angaben hinsichtlich Behandlungstagen pro Woche (Lonoctocog alfa: 2-3 mal pro Woche vs. Moroctocog alfa: alle 2-3 Tage). Auch wenn die Berechnung der jeweiligen Spannen auf Basis dieser Grundlage korrekt durchgeführt wurde, spiegeln die Ergebnisse nicht die Versorgungsrealität wieder. So ist davon auszugehen, dass ein- und derselbe Patient sowohl unter einer Therapie mit Lonoctocog alfa als auch unter einer Therapie mit Moroctocog alfa seine Faktorinjektionen in den gleichen zeitlichen Abständen appliziert (unter einem „Standard Therapieregime“ würde dies in der Regel an den Tagen Montag, Mittwoch und Freitag erfolgen mit einer etwas längeren Pause über das Wochenende). Dass Patienten gemäß Fachinformation von etwa Moroctocog alfa tatsächlich in konstant bleibenden Ab-</p>	<p>Der Verbrauch an Faktor VIII-Präparaten bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Hämophilie A richtet sich nach dem jeweiligen Bedarf und ist patientenindividuell verschieden. Aus diesem Grund kann der Verbrauch der patientenindividuellen Bedarfstherapie nicht bestimmt werden.</p> <p>Es wird der theoretische Jahresverbrauch von Lonoctocog alfa sowie der Wirkstoffe (Faktor VIII-Präparate) der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt, der zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A benötigt wird. Der Verbrauch wird gemäß der jeweiligen Fachinformationen pro Injektion für die relevanten Altersgruppen (< 6 Jahre, 6 bis unter 12 Jahre, 12 bis unter 18 Jahre und Erwachsene) berechnet.</p>

Stellungnehmer: Baxalta, now part of SHIRE

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ständen von zwei <i>oder</i> drei Tagen und somit an wöchentlich wechselnden Wochentagen infundieren stellt in der Versorgungsrealität die absolute Ausnahme dar.</p> <p>Insofern stellt die Darstellung der entsprechenden Jahresverbräuche je Patient und Präparat auf dieser Grundlage eine Verzerrung der Versorgungsrealität dar und ist zu überdenken.</p>	
<p>Modul 4A, Abs 4.4.2, S. 173, Z. 6ff.</p>	<p>Anmerkung: “Die exzellente hämostatische Wirksamkeit lässt sich nicht nur an der Prüfarztbewertung ableiten: auch die Anzahl der Injektionen, die bis zum Erreichen der Hämostase notwendig waren, sind ein Maß für die hämostatische Wirksamkeit.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die exzellente hämostatische Wirksamkeit lässt sich nicht nur an der Prüfarztbewertung ableiten: auch die Anzahl der Injektionen, die <u>in Abhängigkeit von der Schwere der Blutung</u> bis zur Erreichung der Hämostase notwendig waren, sind ein wichtiges Maß für die Bestimmung der hämostatischen Wirksamkeit eines Produktes.</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Diese haben keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Baxalta, now part of SHIRE

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Modul 4A, Abs. 4.4.2, S. 174, Z. 18 ff.</p>	<p>Anmerkung: „Es ist daher davon auszugehen, dass für einen Teil der Hämophilie A-Patienten ein Prophylaxeregime mit zwei Injektionen pro Woche ausreichend sein wird und das bei gleichbleibendem jährlichen Faktorverbrauch und bei einer medianen AsBR von 0,00. Dies führt zu einer verbesserten Sicherheit und erhöhten Flexibilität in der Anwendung von Lonoctocog alfa im Vergleich zu anderen Faktor VIII-Präparaten, insbesondere Octocog alfa (Advate).“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der pU reklamiert aufgrund von FVIII Spiegeln eine höhere Sicherheit von Lonoctocog alfa im Vergleich zu Octocog alfa. Es ist anzumerken, dass der pU in der Publikation von Klamroth et al. (2016) Sicherheit wie folgt definiert:</p> <p>„Safety assessment Safety was assessed using the following variables:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Development of inhibitors against FVIII •Nature and incidence of adverse events •Development of non-inhibitory ADAs against rVIII-SingleChain •Laboratory-based safety parameters (haematology and biochemistry) •Vital signs and physical examination •Clinical signs of thrombosis 	

Stellungnehmer: Baxalta, now part of SHIRE

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">•Local tolerability as assessed by the investigator using predefined criteria.“ <p>Der Schluss von FVIII Spiegeln auf die Sicherheit von Lonococog alfa ist somit nicht von den eigenen Studien gedeckt und aus Sicht des Stellungnehmenden irreführend.</p>	

Literaturverzeichnis

- Klamroth et al. (2016): Comparative pharmacokinetics of rVIII-SingleChain and octocog alfa (Advate) in patients with severe haemophilia A; *Haemophilia* (2016), 22, 730—738.

5.4 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	22. Mai 2017
Stellungnahme zu	Lonoctocog alfa/Afstyla®
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 02.05.2017 veröffentlichte das IQWiG die Nutzenbewertung zu Lonoctocog alfa (Afstyla®) von CSL Behring (1). Folgenden Aspekt möchte die Roche Pharma AG in der vorliegenden Indikation „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel)“ (2) in einer allgemeinen Stellungnahme aufgreifen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - FVIII Hemmkörperpotential als patientenrelevanter Endpunkt <p>Die Roche Pharma AG wird in naher Zukunft in diesem Indikationsgebiet ein neu zu bewertendes Arzneimittel zur Verfügung stellen und ist damit direkt betroffen.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>In der angeborenen Hämophilie A ist die schwerwiegendste Nebenwirkung der Substitutionstherapie die Bildung von Hemmkörpern gegen den eingesetzten Blutgerinnungsfaktor VIII (FVIII) (3).</p> <p>Die Hemmkörperbildung tritt in bis zu 30 % der Patienten mit neu diagnostizierter schwerer Hämophilie auf (4). Da die Wahrscheinlichkeit der Hemmkörperbildung während der ersten Substitutionstage am höchsten ist, sind die Patienten dabei noch sehr jung. Die Hemmkörper haben weitreichende Folgen für die Patienten und deren Umfeld.</p> <p>Bildet ein Patient Hemmkörper, wirkt im Falle einer Blutung eine</p>	<p>Auch die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Diese haben keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV).</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Lonoctocog alfa vor. Der G-BA betrachtet die dargelegten Ergebnisse insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Zusatznutzen von Lonoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten zu können. Der</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>normale FVIII-Dosis nicht, was potenziell zu einem lebensbedrohlichen Zustand führt. Auch eine Prophylaxe-Therapie mit FVIII-Präparaten zur Vermeidung von Blutungen ist im Falle des Bestehens von Hemmkörpern wirkungslos.</p> <p>Patienten, bei denen sich Hemmkörper gegen FVIII gebildet haben, müssen in dieser Situation auf Alternativtherapien umgestellt werden (Bypassing-Präparate, Hochdosis-FVIII) oder sich einer Immuntoleranzinduktion (ITI) unterziehen. Im Vergleich zu FVIII bei Patienten ohne Hemmkörper stellt sich unter Alternativtherapien die Vermeidung und Kontrolle von Blutungen bei Patienten mit Hemmkörpern schwieriger dar (5). Die ITI ist zudem nachweisbar eine große Belastung für den Patienten und sein Umfeld. Über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr müssen bei der ITI hochfrequent (bis zu 2x täglich) Infusionen verabreicht werden (6, 7).</p> <p>Der Nachweis einer Überlegenheit im Sinne einer selteneren Entwicklung von Hemmkörpern basierend auf einer vergleichenden klinischen Studie ist nicht möglich. Für einen solchen Nachweis müssten bisher nicht behandelte Patienten untersucht und verglichen werden, da das Risiko einer Hemmkörperentwicklung im Kindesalter in den ersten Expositionstagen am höchsten ist. Eine ausreichende Rekrutierung nicht vorbehandelter Kinder ist in dieser seltenen Erkrankung in einem adäquaten Zeitrahmen nicht umsetzbar. Auch ein indirekter Vergleich für den Nachweis eines geringeren Risikos der Hemmkörperbildung kann aufgrund der unzureichenden Datenlage derzeit nicht durchgeführt werden.</p>	<p>Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine Überlegenheit im patientenrelevanten Endpunkt Hemmkörperpotential kann also nur durch die besondere Struktur, einem neuartigen Wirkmechanismus des Arzneimittels oder eines besonderen Herstellungsprozess argumentiert werden und ist daher nur schwer darzustellen. Eine Einschätzung inwieweit eine Hemmkörperentwicklung verringert wird kann ggf. auf der Basis von Langzeitbeobachtungen abgegeben werden.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). A17-03 - Lonoctocog alfa - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0; 2017.
2. CSL Behring GmbH. Fachinformation Lonoctocog alfa; 2017; Januar 2017.
3. Kempton CL, Meeks SL. Toward optimal therapy for inhibitors in hemophilia. *Blood* 2014; 124(23):3365–72.
4. van den Berg HM. Epidemiological aspects of inhibitor development redefine the clinical importance of inhibitors. *Haemophilia* 2014; 20 Suppl 4:76–9.
5. Gomez K, Klamroth R, Mahlangu J, Mancuso ME, Mingot ME, Ozelo MC. Key issues in inhibitor management in patients with haemophilia. *Blood Transfus* 2014; 12 Suppl 1:s319-29.
6. DeKoven M, Karkare S, Lee WC, Kelley LA, Cooper DL, Pham H et al. Wisniewski T. Impact of haemophilia with inhibitors on caregiver burden in the United States. *Haemophilia* 2014; 20(6):822–30.
7. Lindvall K, Mackensen S von, Elmstahl S, Khair K, Stain AM, Ljung R et al. Berntorp E. Increased burden on caregivers of having a child with haemophilia complicated by inhibitors. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61(4):706–11.

5.5 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.05.2017
Stellungnahme zu	Lonococog alfa (Afstyla®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Mai 2017 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Lonoctocog alfa (Afstyla®) von CSL Behring GmbH veröffentlicht.</p> <p>Lonoctocog alfa ist zugelassen zur Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) und kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung den Zusatznutzen als nicht belegt an, da der Hersteller keine relevanten Daten vorgelegt habe. Zum direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden keine Studien identifiziert. Zwei vorgelegte einarmige Studien wurden vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft.</p>	
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht hinreichend nachvollziehbar</p> <p>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 Herleitung der abschließenden Definition der festgeleg-</p>	<p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p> <p>Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ten 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.</p>	<p>eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils (z. B. Entwicklung einer Hemmkörperhämophilie) oder des Sicherheitsrisikos (z. B. Infektionsrisiko) evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass eine der oben genannten Therapien regelhaft in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) vorzuziehen ist.</p>
<p>Keine nachvollziehbare Würdigung der eingegangenen Stellungnahmen in der zusammenfassenden Dokumentation</p> <p>Die Stellungnahmeverfahren sind aktuell dadurch beeinträchtigt, dass eine Auseinandersetzung mit einer inhaltlichen Würdigung der vorgetragenen Argumente im zurückliegenden Verfahren zu früheren Verfahren im Indikationsgebiet Hämophilie A teils nicht möglich ist. Die zusammenfassende Dokumentation wurde für einige Verfahren noch nicht veröffentlicht (Efmoroctocog alfa, Eftrenonacog alfa). Eine Berücksichtigung der darin ggf. enthaltenen relevanten Inhalte ist damit kaum möglich. Eine inhaltliche Würdigung der vorgetragenen Argumente seitens des G-BA kann damit ebenso nicht nachvollzogen werden. Hierzu heißt es jedoch im 5. Kapitel § 4 Abs. 2 VerfO des G-BA: „Über die Durchführung der Nutzenbewertung wird eine zusam-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>menfassende Dokumentation erstellt. Die zusammenfassende Dokumentation enthält:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <i>1. Beschreibung des Verfahrensablaufs,</i> <i>2. zugrundeliegende Nutzenbewertung und Dossier,</i> <i>3. eingegangene Stellungnahmen aus der schriftlichen und mündlichen Anhörung,</i> <i>4. Würdigung der vorgetragenen Argumente,</i> <i>5. Bewertung des Zusatznutzens durch den Gemeinsamen Bundesausschuss.“</i> <p><i>Ferner heißt es hinsichtlich der Auswertung der eingegangenen Stellungen im 5. Kapitel § 19 Abs. 3 VerfO des G-BA in Verbindung mit 1. Kapitel § 10 Abs. 3 der VerfO: „Die fristgerecht eingehenden Stellungnahmen werden durch den Unterausschuss oder gegebenenfalls das Plenum ausgewertet. Hierüber ist eine Niederschrift zu fertigen, aus der</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <i>a) die in die Erörterung einbezogenen Stellungnahmen,</i> <i>b) die Ergebnisse der Ausschussberatung zu den einzelnen Stellungnahmen und</i> <i>c) die wesentlichen Gründe für die Nichtberücksichtigung von Einwänden oder Änderungswünschen zu dem Entwurf hervorgehen müssen.“</i> <p>Nach Auffassung des vfa besteht darüber hinaus in der zusammenfassenden Dokumentation des G-BA regelhaft keine Nachvollziehbarkeit, inwiefern der eingegangene externe Sachverstand hinreichend gewürdigt und bei der internen Entscheidungsfindung zur Nutzenbewertung berücksichtigt wurde. Für die anschließenden Verfahren wird das Stellungnahmeverfahren erschwert, da</p> 	<p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Lonococog 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 vorgelegten Stellungnahmen getroffen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
eine inhaltliche Würdigung der in den zurückliegenden Verfahren vorgetragene Argumente den Dokumenten nicht zu entnehmen ist.	

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.6 Stellungnahme Dr. med. Brackmann

Datum	22. Mai 2017
Stellungnahme zu	Lonoctocog alfa
Stellungnahme von	Dr. med. Hans-Hermann Brackmann, Akademischer Direktor i.R., Hämophiliezentrum Universität Bonn, Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionswesen

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten der Hämophiliebehandlung unter Berücksichtigung des Produktes Lonococog alfa (Hämophilie A) der Fa. CSL Behring</p> <p>Bei der Hämophilie A handelt es sich um eine genetisch bedingte Gerinnungsstörung, die durch Fehlen des Gerinnungsfaktors VIII den vollständigen Gerinnungsablauf blockiert, sodass nach einer Verletzung (entzündlich oder traumatisch) das oder die verletzten Gefäße nicht mehr durch einen adäquaten Gerinnungspfropf geschlossen werden können und es zu einer teils lebensbedrohlichen Blutung kommen kann.</p> <p>Je nach Ausmaß des Gerinnungsdefektes (schwer (FVIII < 1%), mittelschwer (1-5%), leicht (6-15%), kommt es bei der schweren und etwas weniger häufig bei der mittelschweren Verlaufsform zu spontanen oder minimal traumatischen Blutungen. Die Blutungen betreffen zu 80% die Gelenke, 13% die Muskulatur und zu 7% innere Organe (z.B. Magen/Darm, Gehirn, Nieren, Mund- und Rachenbereich) (1 Brackmann et al, Current Magement of Haemophilia including self-treatment. 1980. Proceedings of the first international Symposium on haemophilia treatment. Printed by Kyoritsu Printings, Tokyo). Insbesondere die Gelenkblutungen führen über die Entwicklung einer Synovitis zu degenerativen Gelenkveränderungen und im weiteren Verlauf zu Verkrüppelungen. Dieser Prozess ist nur durch eine frühzeitige Prophylaxe zu vermeiden, also am günstigsten vor der ersten Gelenkblutung. Im Falle bereits eingetretener degenerativer Gelenkveränderungen z.B. beim Jugendlichen oder Erwachsenen ist eine angemessene Prophylaxe in der Lage die weitere Degeneration zu verzögern und Blutungen in noch nicht arthropathisch veränderte Gelenke</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Lonococog 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 vorgebrachten Stellungnahmen getroffen.</p> <p>Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV).</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zu vermeiden.</p> <p>Die Anwendung der Prophylaxe ist bei Kinder allgemein anerkannt, aber wird nach den Erkenntnissen aus der Literatur sowie meinen eigenen Erfahrungen häufig nicht ausreichend durchgeführt. Auch wenn sich die Prophylaxe bei Erwachsenen zunehmend durchsetzt wird diese nach den Literaturangaben sowie nach meinen eigenen Erfahrungen noch nicht ausreichend praktiziert.</p> <p>Ich möchte daher in meinen weiteren Ausführungen auf folgende Aspekte der Hämophilie und ihrer Behandlung eingehen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Die Gelenkblutungen und ihre Synovitis2. Die Muskelblutung3. Die Gehirnblutung4. Zusammenfassung der Blutungsproblematik und ihre Folgen5. Die prophylaktische Behandlung, bei Kindern6. Zusammenfassung therapeutischer Maßnahmen bei Kindern.7. Die prophylaktische Behandlung bei Erwachsenen8. Zusammenfassung therapeutischer Maßnahmen bei Erwachsenen <p>1. Die Gelenkblutungen und ihre Synovitis</p> <p>Im Rahmen einer akuten Gelenkblutung tritt aus der das Gelenk umgebenden Gelenkinnenhaut (Synovia) Blut in den Gelenkspalt ein. Das Gelenk schwillt an dies führt zu einer reflektorischen Hemmung der das Gelenk entlastenden Muskulatur und damit zu einer Bewegungseinschränkung. Das intraartikuläre Blut hat einen direkten Einfluss auf den Knorpel durch eine katalytische Wirkung des von den zerfallenden Erythrozyten freigegebenen Eisens auf den destruktiven Sauerstoffmetabolismus (Apoptose der Chondrozyten (Knorpelzellen)). Dieser Prozess schädigt die Synovia im Zusammenhang mit Hämosiderinablagerungen. (2 Roosendaal et al. Pathogenesis of haemophilic arthropathy.</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Haemophilia. (2006), 12, (Suppl. 3), 117–121) Durch Neoangiogenese kommt es zu einer z.T. massiv ausgeprägten Vaskularisation der Synovia, die die Blutungsneigung erhöht. (3 Rodriguez-Merchan et al. . Effects of hemophilia on articulations of children and adults ClinOrthop Relat Res 1996; 328: 7–13.). Diese Prozesse führen zu den bekannten Gelenksveränderungen.</p> <p>Aus unserer eigenen jahrzehntelangen Erfahrung (4 Hofmann et al. Orthopedic surgery in Haemophilia. 1980. Proceedings of the first international Symposium on haemophilia treatment. Printed by Kyoritsu Printings, Tokyo) wissen wir, dass die Synovitis als Folge einer massiven Blutung sehr rasch chronisch wird wenn diese nicht ausreichend hoch dosiert und nicht lange genug behandelt wurde. So konnten wir an eigenen Untersuchungen die Problematik der Einblutung in das Gelenk (hier Kniegelenk, s. Abb. 1) bereits in den 70iger Jahren demonstrieren. Das Kniegelenk eines 8jährigen Jungen mit einer schweren Verlaufsform der Hämophilie zeigt die deutlich sichtbare massive Schwellung einer chronischen Synovitis, die an der tastbar teigigen Schwellung des Kniegelenkes, geringen Überwärmung, seiner weitgehend schmerzfreien Bewegungseinschränkung und seiner deutlichen Muskelatrophie, insbesondere im Bereich des medialen Anteils des Quadrizeps, erkennbar wird.</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung

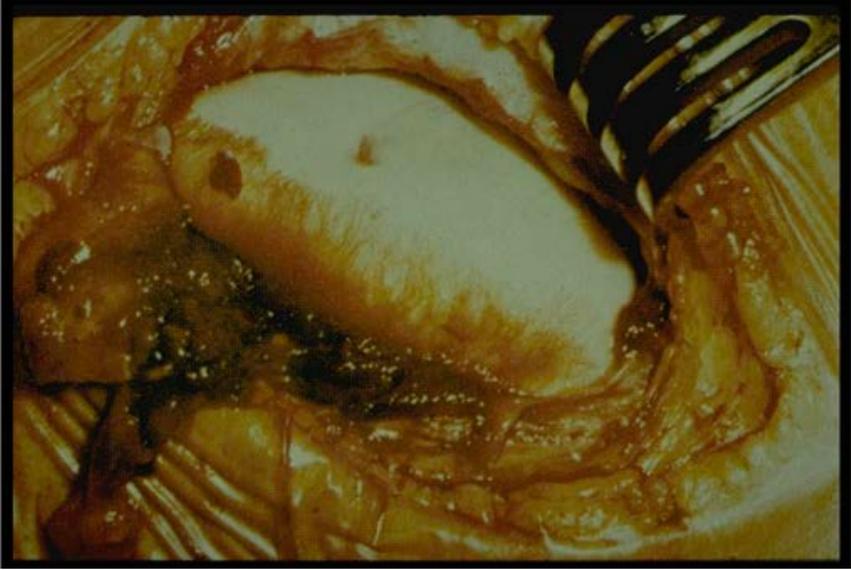
Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)



Abb.1

Im Rahmen des operativen Eingriffes einer Synovektomie, (der operativen Entfernung Gelenkinnenhaut (Synovia).s. Abb. 2) zeigt sich neben den ‚Gefäßranken‘ entlang der Patella ein blutig imbibiertes, geschwollenes Gewebe.

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 <p data-bbox="1003 911 1088 938">Abb. 2</p> <p data-bbox="152 983 1088 1134">Wird dieses Gewebe in physiologische Kochsalzlösung gelegt (Abb. 3) erkennt man an den weißen Partien die noch erhaltene Gelenkinnenhaut, aber überwiegend kleinere und große, rötlich verfärbte Zotten, mit einer Länge von z.T. über 1 cm.</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

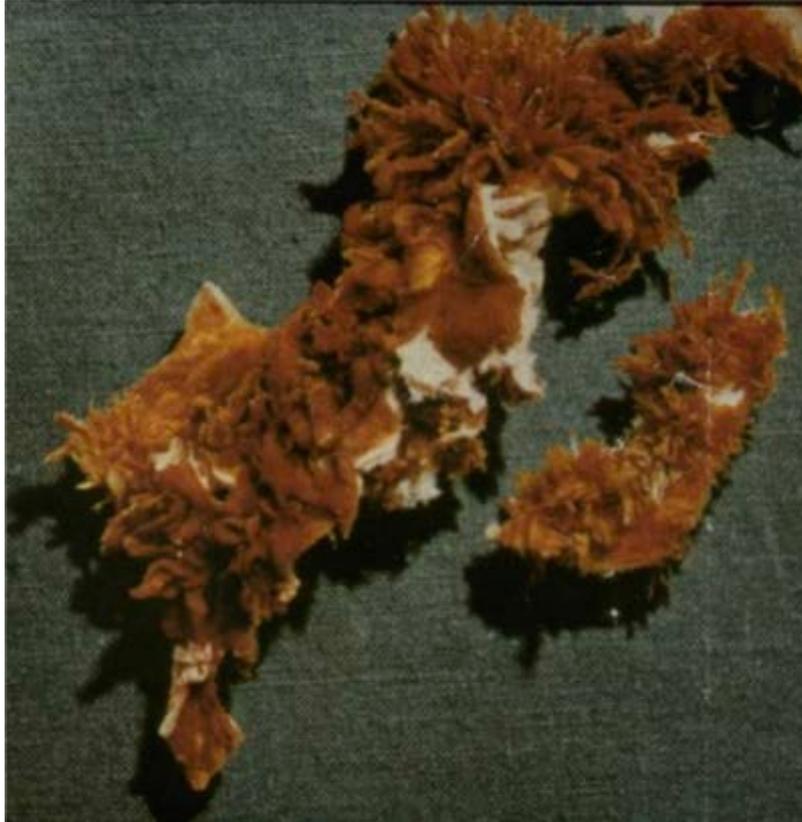


Abb.3

Wird eine solche Zotte unter das Mikroskop gelegt (Abb. 4), erkennt man eine Mikroblutung, zahlreiche, unterschiedlich vertikal oder horizontal getroffene Gefäßanteile im Sinne einer Hypervaskularisation sowie durch Hämosiderinab-

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

lagerungen rötlich gefärbte Zellanteile.

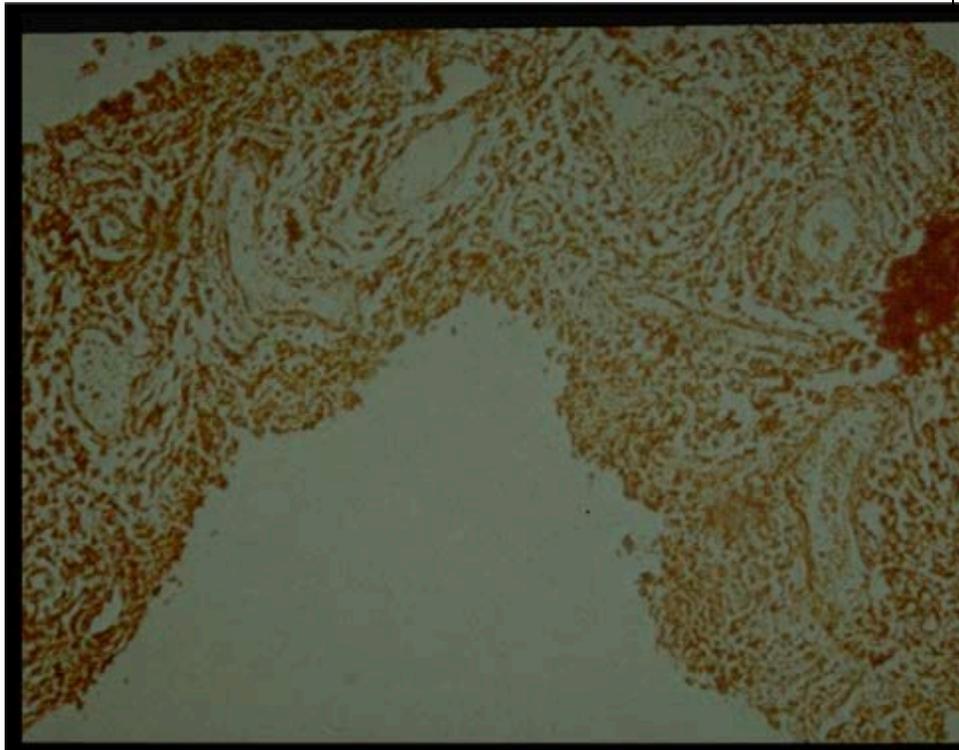


Abb. 4

Abb.5. Durch die Gelenkblutung entwickelt sich einerseits die Synovitis, mit den beschriebenen Gelenkdeformitäten und andererseits kommt es durch die Erweiterung der Gelenkkapsel zu einer reflektorischen Hemmung der das Ge-

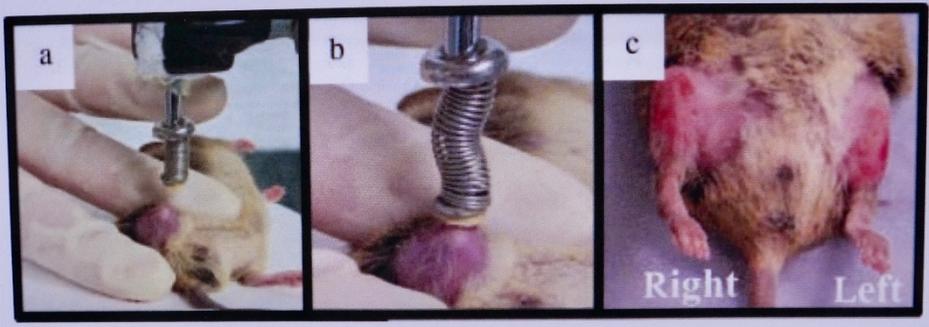
Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>lenk führenden Muskulatur, damit zu einer Muskelatrophie, die Kontrakturen, Subluxation und Instabilität zur Folge hat. Dieser ‚Circulus vitiosus‘ führt zu einer erhöhten Blutungsgefahr und haben einen maßgeblichen Einfluss auf die weitere Entwicklung dieses und angrenzender Gelenke, die durch Koordinationsstörungen und Muskelatrophie negativ beeinflusst werden.</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p style="text-align: center;">Circulus Vitiosus der Synovitis</p> <p>Gelenkblutung</p> <p>Synovitis</p> <p>Zerstörung Knorpel+ Knochen</p> <p>Deformität</p> <p>Erweiterung Gelenkkapsel</p> <p>Reflektorische Muskelhemmung</p> <p>Muskelatrophie führt zu Kontraktur, Subluxation, Instabilität</p> <p>Verminderung der Beweglichkeit</p> <p>Boggy Swollen</p> <p>Abb. 5</p> <p>Darüberhinaus gehen diese pathophysiologischen Veränderungen mit schweren Behinderungen einher.</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Jüngere Untersuchungen zur Pathophysiologie der hämophilen Synovitis und Arthropathie belegen die von uns gemachten Beobachtungen durch wissenschaftliche Untersuchungen.</p> <p>In einer Veröffentlichung von Valentino (5 Valentino et al. Experimental haemophilic synovitis: rationale and development of a murine model of human factor VIII deficiency. <i>Haemophilia</i> (2004), 10, 280–287) konnte die Entwicklung der ‚Haemophilic Synovitis (HS)‘ an einem Mausmodell beobachtet werden. Es wurde das betroffene und zum Vergleich nicht-betroffene Kniegelenk histologisch am ersten und vierzehnten Tag nach Trauma untersucht. In der folgenden Darstellung wird gezeigt wie bei der Hämophilie-Maus ein Trauma ausgelöst wird:</p>  <p>Fig. 2. Inducing joint injury and hemarthrosis. Panel (a): photograph of a haemophilic mouse positioned to receive a blunt trauma to the knee joint. Panel (b): the spring-loaded device impacts on the mouse knee joint causing reproducible trauma. The impact is delivered by a cushioned surface. Panel (c): gross appearance of the</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>right (injured) and left (control) knees.</p> <p>In der folgenden Darstellung (Fig. 5) werden die histologischen Veränderungen 24 Stunden nach einem adäquaten Trauma analysiert. „The joint space is distended but clear without thrombus or cellular debris. In Fig. 5b, a high power magnification of an area of synovium adjacent to the patella demonstrates two to three cell layers of synoviocytes. For comparison, the left knee joint from the same mouse is shown in Fig. 5c,d. The joint space is not distended (Fig. 5c) and one or two-cell layers of synovial cells line the joint space (Fig. 5d).“</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

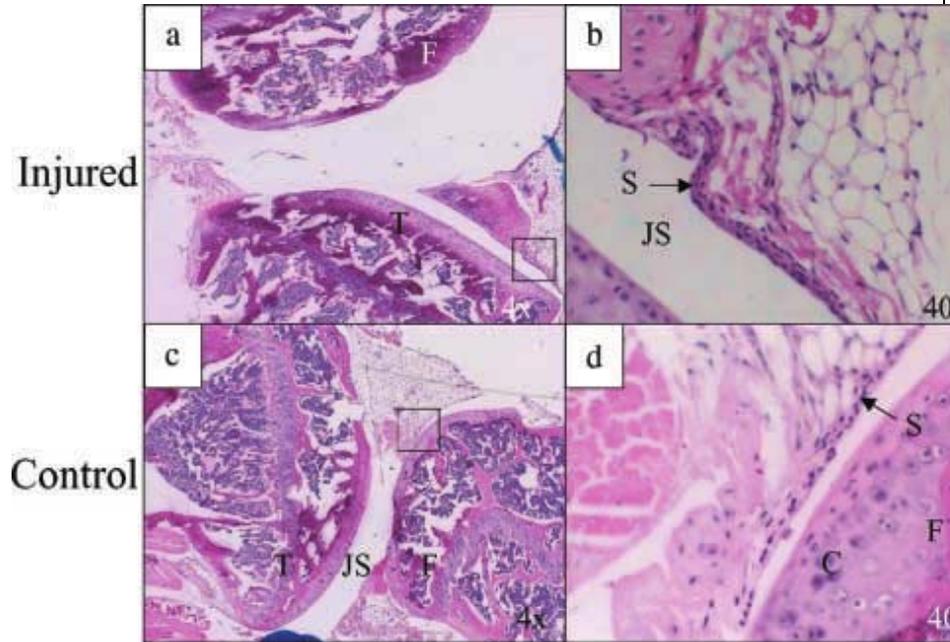


Fig. 5. Histology of murine knee joints
appearance of the right injured (a and b) knee joint is shown in comparison with the left uninjured control knee (c and d) from the same animal killed on day 1. In panel ,a', the tibia (T), and femur (F) and joint space (JS) are labelled and the box shows the area enlarged in panel ,b'. Panels ,c' and ,d' are from the left uninjured knee joint of the same animal. Panels ,a' and ,c', original magnification, 4x and panels ,b' and ,d', 40x.

10

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der folgenden Bilderfolge (Fig. 6) werden die histologischen Ergebnisse 14 Tage nach Trauma analysiert: „An example of tissue from the right (Fig. 6a,b) and left knee joints (Fig. 6c,d) of a mouse killed on day 14 is shown in Fig. 6. At low power magnification, there is deformity of the tibial bone (T) with cartilage loss and the joint space is filled with dense fibro-connective tissue (pannus). Neovascularization (arrowheads) is visible at higher power magnification. Synovial hyperplasia with more than eight-cell layers (S) can be seen merging into the pannus. In contrast, the uninjured left knee shows no bony deformity and a clear joint space.“</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fig. 6. Histology of murine knee joints appearance of the right injured (a and b) knee joint is shown in comparison with the left uninjured control knee (c and d) from the same animal killed on day 14. In panel $\hat{O}a\hat{O}$, the adipose tissue (AT) is shown as well as dense fibro-connective tissue (pannus). The box shows the area enlarged in panel ,b'. Panels ,c' and ,d' are from the left uninjured knee joint of the same animal. Panels ,a' and ,c', original magnification, 4x and panels ,b' and ,d', 40x.</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In einer Arbeit von Hakobyan (6 Hakobyan et al. Experimental haemophilic arthropathy in a mouse model of a massive haemarthrosis: gross, radiological and histological changes. Haemophilia (2008), 14, 804–809) wurden durch weitere Tierversuche an hämophilen Mäusen die oben beschriebenen Prozesse der Entwicklung einer Synovitis noch deutlicher dargestellt: Im Gegensatz zu Valentino wurde Hämophilie A und B Mäusen das rechte Kniegelenk mit einer Nadel unterhalb der Kniescheibe punktiert und so eine Gelenkblutung ausgelöst, Das linke nicht punktierte Kniegelenk fungierte als Kontrolle. Um zu zeigen, dass die unten beschriebenen pathologischen Veränderungen Fig.1: (a) –(r) nicht durch das Trauma der Nadelpunktion ausgelöst wurden sind in der untersten Reihe der Bildfolgen Fig.1: (s) – (x) die Ergebnisse nach Nadelpunktion aufgeführt, nachdem die hämophilen Mäuse zuvor ausreichend mit Faktor VIII-oder IX substituiert worden waren. Hierunter konnten keine pathologischen Veränderungen festgestellt werden, da ausreichend behandelt wurde.</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

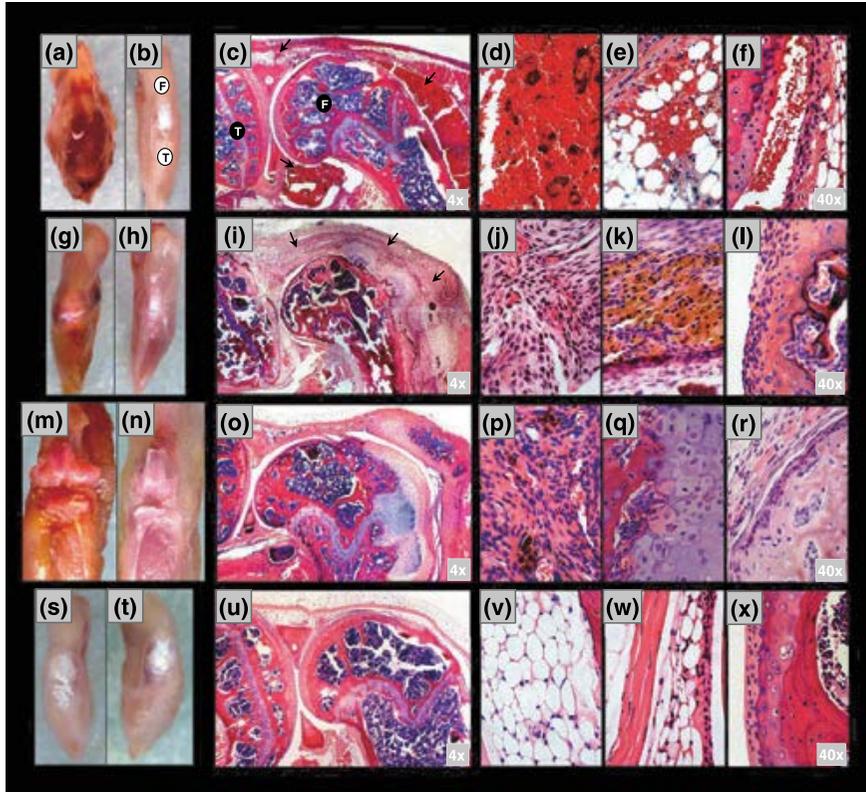


Fig. 1. Gross and histological changes in knee joints of F8 KO mice following massive haemarthrosis. Day 1: (a, c, d, e, f) right injured knee, (b) left control; day 14: (g, i, j, k, l) right injured knee, (h) left control; day 30: (m) opened joint capsule, (o, p, q, r) right injured knee, (n) opened joint capsule – left control knee; day 2 (mouse pretreated with rFVIII): (s, u, v, w, x) right injured, (t) left control knee

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>joints. F, femur; T, tibia. 4·, 40· – original magnification.</p> <p>„Gross examination of knee joints one day following haemorrhage showed swelling, reduced range of motion, ankylosis and discoloration of soft tissue because of the presence of blood. The right (punctured) hind limb (Fig. 1a) was swollen and blood- stained, in contrast to the left (control) hind limb (Fig. 1b). Blood was present in the soft tissues and the joint capsule was distended. Upon opening the capsule, unclotted blood was present within the joint space (Fig. 1c, arrows). It was common in all samples that a large amount of blood accumulated in the area between the femur and patella, and medial meniscus. Higher magnification reveals the presence of erythrocytes and acute inflammatory cells (Fig. 1d–f).“</p> <p>„After 14 days, the massive swelling of the joint resolved but the tissues were brown with haemosiderin staining (Fig. 1g) compared with control (Fig. 1h). The blood in the articular space had been resorbed and the joint space was filled with a dense inflammatory cell infiltrate (Fig. 1i, arrow). Mononuclear cells and vascular hyperplasia were evident (Fig. 1j). There was haemosiderin deposition in phagocytic cells in the synovial membrane (Fig. 1k) and extensive synovial hyperplasia. The articular surface was irregular with a mononuclear cell infiltration and pannus formation (Fig. 1l). The underlying bone was dysmorphic and the pannus invaded into the subsynovial layer of the femur and tibia.</p> <p>After 30 days, there was marked cartilage and subchondral bone erosion in the affected joints. The tissues remained discolored and hypertrophic (Fig. 1m) as</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>compared with control (Fig. 1n) but the inflammatory infiltrate prominent on day 14 was largely resolved (Fig. 1o) and replaced by a more fibrous synovial hyperplasia with haemosiderin-filled macrophages in the subsynovial layers (Fig. 1p). Some areas of the bone surfaces were covered by chondroblasts and abundant chondroid matrix could be seen (Fig. 1q) while in other areas, osteoclast-like cells predominated on the bone surface beneath the panus (Fig. 1r).</p> <p>„To be sure that the observed changes following puncture of the joint capsule were not because of needle trauma to the joint, haemophilia A or B mice were pretreated with recombinant human factor VIII or IX concentrate, respectively, to completely correct the coagulation defect; then the joint capsule was punctured. Correction of the clotting defect prevented the joint and soft tissue bleeding (Fig. 1s) with an appearance similar to the control (Fig. 1t) and also prevented all of the histological changes observed previously (Fig. 1u-x). „</p> <p>„To exclude the possibility that the inflammatory changes were caused by infection, the histological sections of punctured wild type mouse joints were examined for the presence of bacteria. All joints were free of micro-organisms, indicating the absence of infection.“</p> <p>Die oben beschriebenen Prozesse an der Synovia haben arthropathische Veränderungen an Knorpel und Knochen zur Folge die durch Micro-Ct- Darstellungen festgestellt wurden.</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fig. 3. Micro-computed tomography images: right knee joints of F8 KO mice 14 days (a) and 30 days (c) following a single capsular puncture; (b, d) left control joints</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„Micro-CT was used to examine bone structure of the joints. In Fig. 3a, the peri-articular surfaces of injured knee joints 14 days after the joint capsule was punctured are rugose or eroded and multiple osseous abnormalities in the surface contour are visible. The patella is irregular in shape and contour. These early changes to the bone are magnified after 30 days with marked loss of osseous volume (Fig. 3c) compared with the uninjured knee (Fig. 3d).</p> <p>Weitere wichtige Beobachtungen im Verlauf des Prozesses einer hämophilen Synovitis und seiner Entwicklung zur Arthropathie konnte durch die Beobachtungen von Acharya (7 Acharya et al. Neoangiogenesis contributes to the development of hemophilic synovitis. BLOOD, 24 FEBRUARY 2011 VOLUME 117, NUMBER 8, 2484-93) gemacht werden:</p> <p>„Joint arthropathy secondary to recurrent hemarthroses remains a debilitating complication of hemophilia despite the use of prophylactic factor concentrates. Increased vascularity and neoangiogenesis have been implicated in the progression of musculoskeletal disorders and tumor growth. We hypothesized that de novo blood vessel formation could play a major role in the pathogenesis of hemophilic joint disease (HJD). We observed a 4-fold elevation in proangiogenic factors (vascular endothelial growth factor-A [VEGF-A], stromal cell-derived factor-1, and matrix metalloprotease-9) and proangiogenic macrophage/monocyte cells (VEGF /CD68 and (vascular endothelial growth factor receptor 1)VEGFR1 /CD11b) in the synovium and peripheral blood of HJD subjects along with significantly increased numbers of VEGFR2 /AC133 endothelial progenitor cells and CD34 / VEGFR1 hematopoietic progenitor cells. Sera from HJD subjects induced an angiogenic response in endothelial cells that was abrogated by blocking VEGF, whereas peripheral blood mononuclear cells from HJD subjects stimulated synovial cell proliferation, which was blocked by a humanized anti-VEGF antibody (bevacizumab). Human syn-</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ovial cells, when incubated with HJD sera, could elicit uregulation of (Hypoxy induced factor) HIF-1 mRNA with HIF-1 expression in the synovium of HJD subjects, implicating hypoxia in the neoangiogenesis process. Our results provide evidence of local and systemic angiogenic response in hemophilic subjects with recurrent hemarthroses suggesting a potential to develop surrogate biologic markers to identify the onset and progression of hemophilic synovitis.</p>	

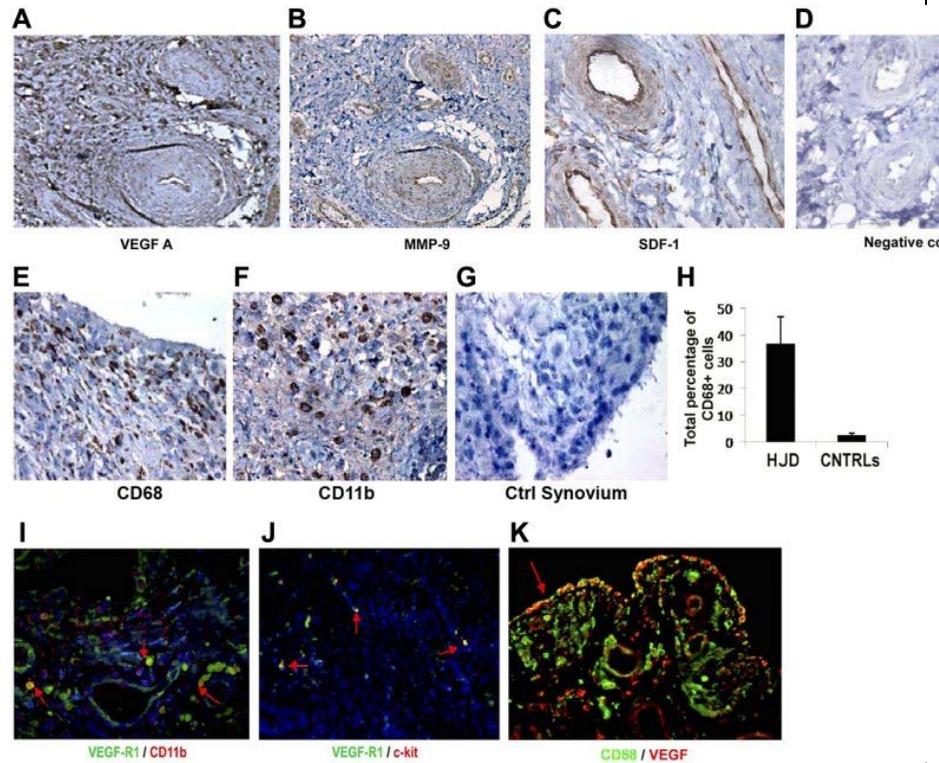


Figure 1. Hemophilic synovium expresses proangiogenic mediators and myeloid cells. Immunohistochemical analyses using DAB revealed positive staining for proangiogenic mediators VEGF-A (A), MMP-9 (B), and SDF-1 (C), in hemophilic synovium but not control synovium (D) (original magnification 200). Immunohistochemical staining for CD68 (E) and CD11b (F) provided evidence for the presence of myeloid cell infiltration not observed in control synovium (G). Quantitative assessment of CD68 cells in hemophilic and control synovium demonstrated

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

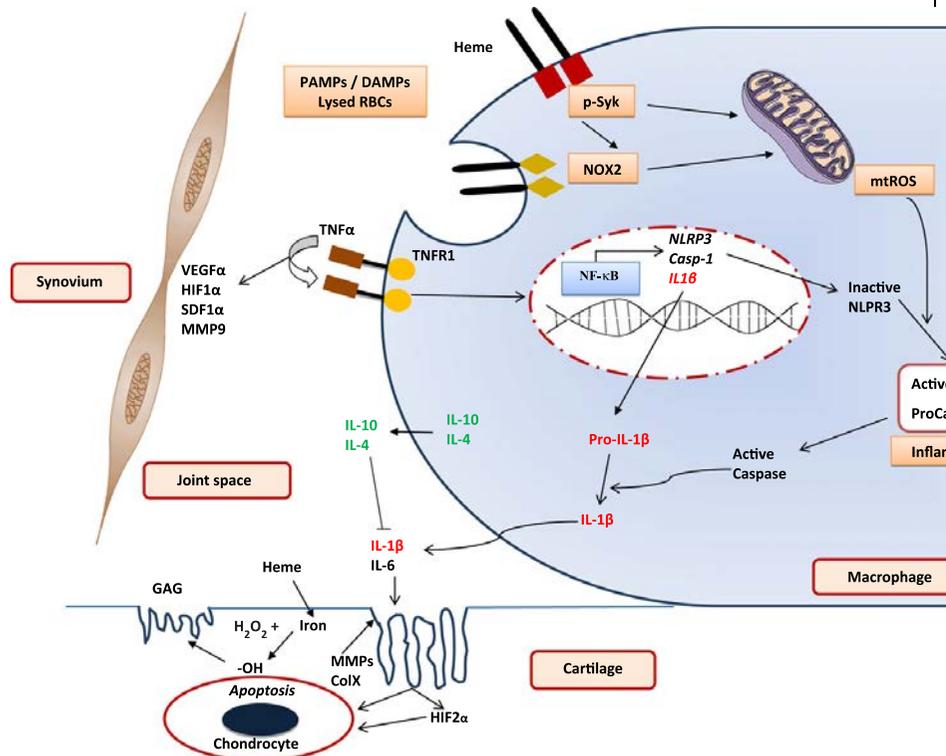
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>an increased percentage of CD68 cells in hemophilic synovium (HJD) compared with control (CNTRLs) (H). Immunofluorescent staining (red arrow) demonstrates CD11b cells coexpressing VEGF-R1 (I) in hemophilic synovium. Hemophilic synovium also contained VEGFR1 (red arrows) cells coexpressing the early HPC marker c-kit (J). These CD68 cells expressed VEGF showing coexpression within the hemophilic synovium (K). Total number of sections stained for both experimental and control groups detailed in “HJD synovium expresses proangiogenic mediators and myeloid cells” (original magnification 400).</p> <p>„Here we have shown that hypoxia induced by recurrent hemarthroses in hemophilia through synovial proliferation potentially induces synovial angiogenesis and infiltration of BMD cells of monocyte/macrophage origin in hemophilic synovitis. Elevated levels of angiogenic mediators in hemophilic subjects could signify the presence of active synovitis, and our observations suggest that neoangiogenesis mediated by (bone marrow-derived) BMD-cell recruitment and infiltration could play a pathogenetic role in hemophilic synovitis.“</p> <p>In einer der jüngsten Veröffentlichungen zum Thema Synovitis werden die bisherigen Erkenntnisse im Zusammenhang zwischen dem Einflusses des Blutes, nach Einblutung in das Gelenk und seine Auswirkungen auf Synovia und Knorpel von Srivastava (8. Alok Srivastava, Inflammation is key to hemophilic arthropathy. BLOOD, 5 NOVEMBER 2015 x VOLUME 126, NUMBER 19, 2175-76) zusammengefasst. :</p> <p>„Over the last decade, reports from the Lafeber group and others on human cartilage (ex vivo) and work in animal models of joint bleeding have shown that the combination of lysed red cells (heme iron) and monocyte/ macrophage leads to generation of reactive oxygen species (ROS) which then led to caspase-mediated chondrocyte damage resulting in decreased proteoglycan synthesis</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>and apoptosis.⁴ It was demonstrated that these damaging effects, which were probably mediated by IL-1b and tumor necrosis factor (TNF) a, were enhanced by IL-6 but protected by IL-10, IL-4, and anti-IL-6.“ (s. Abb. unten). Sie hat hierbei die Veröffentlichung folgender 3 Autoren herangezogen:</p> <p>9. Dutra FF, Alves LS, Rodrigues D, et al. Hemolysis- induced lethality involves inflammasome activation by heme. Proc Natl Acad Sci USA. 2014;111(39): E4110-E4118.</p> <p>10. Schlesinger N. Anti-interleukin-1 therapy in the management of gout. Curr Rheumatol Rep. 2014;16(2):398.</p> <p>11. Sen D, Chapla A, Walter N, Daniel V, Srivastava A, Jayandharan GR. Nuclear factor (NF)-kB and its associated pathways are major molecular regulators of blood-induced joint damage in a murine model of hemophilia J Thromb Haemost. 2013;11(2):293-306.</p> <p>12. van Vulpen LFD, Schutgens REG, Coeleveld K, et al. IL-1b, in contrast to TNFa, is pivotal in blood-induced cartilage damage and is a potential target for therapy. Blood. 2015;126(19):2239-2246.</p> <p>Sie zeigt, dass die Kombination von lysierten Erythrocyten (heme iron) und Monocyten/Makrophagen zur Bildung von mtROS (mitochondriale reaktive oxygen species= Sauerstoffradikale) führt und es damit im weiteren Verlauf dieses Prozesses zu einer durch Caspase- (intrazellulär vorkommende Proteine, die in engem Zusammenhang mit der Apoptose stehen) vermittelten Zerstörung von Chondrozyten (Knorpelzellen) kommt. Dieser Vorgang der Zerstörung wird durch Interleukin-1β (IL-1β) vermittelt und durch Interleukin-6 (IL-6) verstärkt (12.van Vulpen).</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

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



Blood-induced joint damage. Mechanisms involved in (Interleukin) IL-1b-mediated inflammation, cartilage damage, and synovial reaction after exposure to blood. Various (pathogen-associated molecular pattern) PAMPs or (damage associated molecular patterns) DAMPs prime macrophages to activate (nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells) NF-kB and induce

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>expression of (NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3) NLRP3, (Caspase-1/Interleukin-1 converting enzyme) caspase-1, and IL-1b. Heme (= Häm) induces (Spleen tyrosine kin),</p> <p>Syk and (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) NADPH oxidase 2 (NOX2) activation to generate mtROS required for activation of NLRP3 to create the inflammasome for generating active caspase-1. This in turn generates active IL-1b from the macrophage to initiate the inflammatory response leading to cartilage damage. Other cytokines promote (such as IL-6) and inhibit (such as IL-10 and IL-4) inflammation. A separate set of events, probably initiated by (tissue necrose factor) TNFa and mediated by (vascular endothelial growth factor receptor) VEGFa, HIFa, SDF1a, and MMP9, lead to synovial inflammation, hyperplasia, and neoangiogenesis.</p> <p>DAMP, distress-associated molecular pattern; GAG, glycosaminoglycan; HIF1a, hypoxia-inducible factor 1a; MMP9, matrix metalloprotease 9; mtROS, mitochondrial reactive oxygen species; NF-kB, nuclear factor-kB; PAMP, pathogen-associated molecular pattern; RBC, red blood cell; SDF1a, stromal cell-derived factor 1a; VEGFa, vascular endothelial growth factor a. The figure is based on Dutra et al, Schlesinger et al, Sen et al, and the article by van Vulpen et al.</p> <p>Zusammenfassend wird an Hand der dargestellten Veröffentlichungen deutlich, dass die Erkenntnisse zur Entwicklung der hämophilen Arthropathie hinsichtlich des parhophysiologischen Prozesse deutlich zugenommen haben. Sie werden ausschließlich durch die intraartikuläre Blutung ausgelöst und führen über die Synovitis, der Ablagerung von Eisen durch den Zerfall von Erythrozyten in der Synovia, der Neoangiogenese sowie inflammatorischer Prozesse, wie der Infiltration durch Neutrophilen, Lymphozyten und Monocyten zu einer Hypertrophie der Synovia mit Ausbildung von Zotten und enden schließlich in der</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Degeneration des Knorpels und des Knochens.	

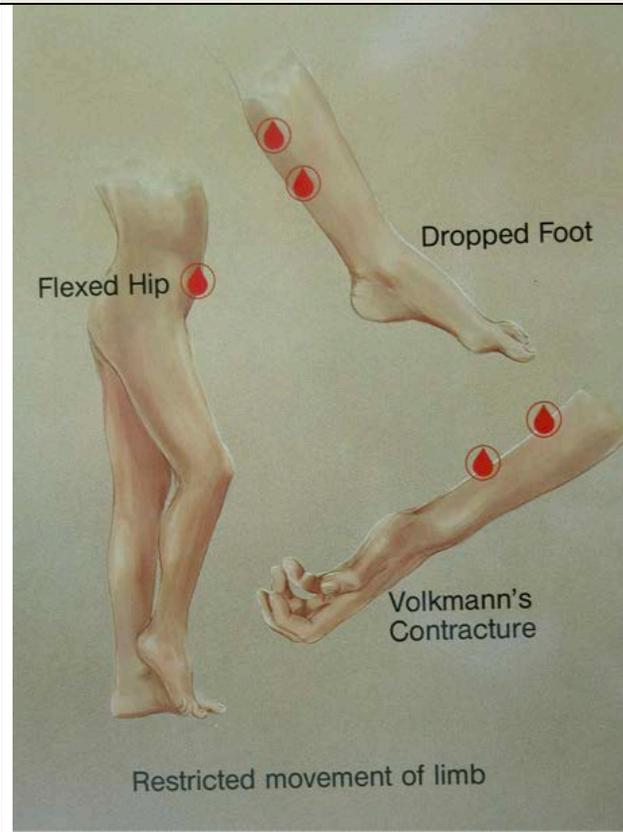
Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Die Muskelblutung:</p> <p>Die Muskeln sind mit 13% die am zweithäufigsten durch Blutungen befallenen Körperregionen, die gefährliche Folgen haben können, da diese nicht nur Bewegungseinschränkungen wie bei den Gelenkblutungen hervorrufen, sondern nicht selten zu Lähmungserscheinungen führen, da die Muskeln von Nerven, die für die Motorik verantwortlich sind, durchzogen sind. Durch die Kompression der Blutung kommt es zu Lähmung, so ist die Volkmann'sche Kontraktur im Bereich der Schwurfinger (deshalb auch Schwurhand genannt) die Folge einer Blutung im Bereich der Unterarmmuskulatur, die Spitzfußstellung im Bereich des Fußes die Folge einer Wadenmuskelblutung und die gefürchtetste aller Muskelblutungen, da diese nicht sichtbar ist, die Iliospoasblutung. Es handelt sich hierbei um eine Blutung im Bereich der Lendenmuskulatur die zu einer erheblichen Einschränkung im Bereich der Hüfte führen kann.</p>	<p>Auch die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Diese haben keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV).</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)



Auch die Muskelblutungen beeinflussen die angrenzenden Gelenke und führen dort zu Fehlbelastungen, die wiederum die Blutungsbereitschaft in diesen Gelenken erhöht. Zusätzlich können Muskelblutungen im Gegensatz zu Gelenkblutungen noch eine sehr folgenschwere Eigenschaft haben. Bei nicht sehr

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>rascher und ausreichender Behandlung kann sich ein Pseudotumor bilden der zwar, wie unten im Röntgenbild gezeigt, wie ein Tumor aussieht, aber kein Tumor im eigentliche Sprachgebrauch ist, deshalb Pseudotumor. Es handelt sich hierbei um eine von einer derben Kapsel umgebenen blutungsbedingten Weichteilmasse, die durch den Zerfall der Blutzellen kaffeebraun aussieht. Die Pathophysiologie ist noch nicht ausreichend geklärt, man geht aber davon aus, dass sich ein Pseudotumor von der Knochenhaut ausgehend sukzessive ausbreiten und stetig an Umfang zunehmen kann. Hierdurch wird nicht nur der angrenzende Knochen (in der unten aufgeführten Röntgenaufnahme sind die Veränderungen des Wadenknochens deutlich zu sehen) arrodirt sondern es bilden sich auch knöcherne Veränderungen innerhalb des Pseudotumors aus (s. Weichteilaufnahme mit weislichen Flecken im unteren Bereich). Diese Pseudotumoren beeinträchtigen in erheblichem Maße den Bewegungsumfang der entsprechenden Gliedmaße. Darüberhinaus besteht eine permanente hohe erneute Einblutungsgefahr.</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)



Zusammenfassend muß man festhalten, dass die Muskelblutung durch ihre Lokalisation, der Neigung zu Paresen und der Ausbildung von Pseudotumoren schwerwiegende Folgen nach sich zieht.

3. Die Gehirnblutung (ICH- intracranial haemorrhage)

Von den Blutungen in die inneren Organe (z.B.Hals/Rachen, Magen/Darm, Leber, Milz) ist die Gehirnblutung die häufigste und gefürchtetste, weil sie in hohem Maße schwere Folgen nach sich zieht.

In einer Studie von Stieltjes (13 STIELTJES,* T. CALVEZ, V. DEMIGUEL, M. F. TORCHET,à M. E. BRIQUEL,§ E. FRESSINAUD,- S. CLAEYSSENS,** B. COATMELEC, H. CHAMBOSTàà and THE FRENCH ICH STUDY GROUP. Intracranial haemorrhages in French haemophilia pati-

Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ents (1991–2001): clinical presentation, management and prognosis factors for death, Haemophilia (2005), 11, 452–458) wurden in einem Zeitraum zwischen 1991- 2001 123 Gehirnblutungen beobachtet. Ten ICH (8.1%) concerned neonates, 22 (17.9%) patients between 1 month and <2 years, 26 (21.1%) between 2 and <15 years, 45 (36.6%) between 15 and <50 years and 20 (16.3%) aged 50 and more (see Fig. 1). One-third of episodes occurred in patients with moderate (13.8%) or mild (18.7%) haemophilia. The proportion of patients with severe haemophilia was 90.0%, 90.9%, 53.8%, 66.7% and 50.0%, respectively, in each class of age (P 1/4 0.009). At the time of ICH, 10.6% of patients had a history of inhibitors; 17.1% were HIV positive and 43.8% HCV positive.</p> <p>A head trauma was reported in 57.7% of ICH (n 1/4 113) which occurred after 1 month of age. This proportion was 63.6%, 80.8%, 53.5% and 30.0%, respectively, in class of age <2, 2–14, 15–49, 50 years old and more (P 1/4 0.006). Moreover at least one risk factor for ICH was recorded in 53 cases (46.9%): previous ICH (25.2%), thrombocytopenia (platelet count $<100 \cdot 10^9 \text{ L}^{-1}$) (13.0%), hypertension (12.5%), epilepsy (8.9%), cerebral vascular malformation (2.7%), treatment with antiprotease or NSAID (5.4%).</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

Hirnblutungen bei Hämophilie-Patienten in Frankreich (1991-2001)

Stieltjes N, Calvez T, Demiguel V, et al.

Haemophilia. 2005 Sep;11(5):452-458.

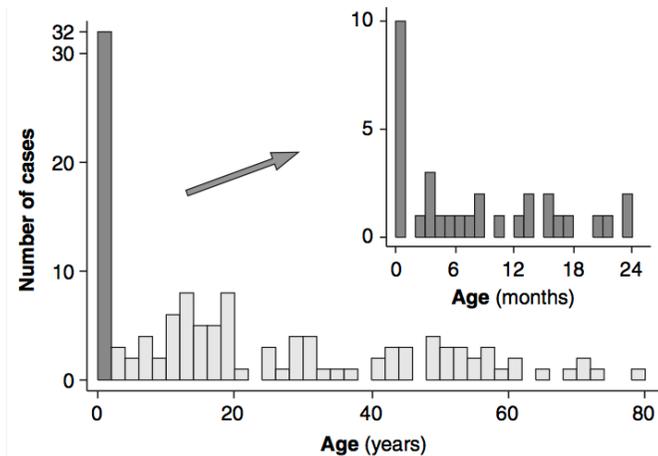


Fig. 1. Age at the time of intracranial haemorrhage (ICH). Main histogram: distribution of ICH by 2-year-age brackets; small histogram: distribution of ICH for children ≤ 2 years by 1-month-age brackets.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass bei 106 Patienten (2/3 mit schwerer Verlaufsform) 123 Gehirnblutungen auftraten. Die Hälfte der Patienten waren unter 15 Jahren 67.2 % der Blutungen waren traumatisch bedingt. Die Sterblichkeit lag bei 21.9 % und die Langzeitfolgen bei 60 %. Die Häufigkeit von Hirnblutungen bei Hämophilen ist 10-20 mal höher als bei Nicht-Hämophilen.

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4. Zusammenfassung der Blutungsproblematik und ihrer Folgen:</p> <p>Gelenkblutungen, Muskelblutungen und Gehirnblutungen sind für den hämophilen Patienten deshalb von großer Problematik, weil diese akut nicht nur schwerste Schmerzen hervorrufen und lange Behandlungszeiträume bedürfen in denen täglich anfänglich 2x und bei entsprechender Besserung täglich 1x der fehlende Gerinnungsfaktor intravenös substituiert werden muss, sondern insbesondere weil diese schwerwiegendsten Folgen nach sich ziehen, wie Muskelatrophie, Bewegungseinschränkungen, Koordinationsstörungen und im Falle der Gehirnblutung in Abhängigkeit von der Lokalisation zur Demenz führen können. Alle diese Beeinträchtigungen führen zeitabhängig zu einer schweren Behinderung (Verkrüppelung) mit allen Konsequenzen was Ausbildung, Beruf, sportliche Aktivität, sozialer Umgang und insbesondere Lebensqualität angeht.</p> <p>Aus diesen Erkenntnissen kann die einzige Möglichkeit zur Vermeidung derartiger schwerwiegender Blutungsfolgen ausschliesslich die ausreichende und dauernde prophylaktische Substitution des fehlenden Gerinnungsfaktors sein.</p> <p>5. Die prophylaktische Behandlung bei Kindern:</p> <p>Auf Grund der oben beschriebenen Blutungsfolgen von Gelenk- und Muskelblutungen wurde bereits in Schweden (14 Nilsson IM, Berntorp E, Löfvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. J Intern Med. 1992;232(1):25-32) in den fünfziger und in den Niederlanden in den frühen siebziger (15 Iris Plug, Johanna G. van der Bom, Marjolein Peters, Evelien P. Mauser-Bunschoten, Arja de Goede-Bolder, Lily Heijnen, Cees Smit, Jeannette E. F. Zwart-van Rijkom, José Willemse and Frits R. Rosendaal . Thirty years of hemophilia treatment in the Netherlands, 1972-2001 Blood 2004 104: 3494-3500) Jahren mit einer prophylaktischen Behandlung mit aus heutiger Sicht geringen Dosierungen</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV).</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>begonnen. Zwischen 1972-1974 entwickelten wir in Bonn in enger Kooperation mit der orthopädischen Klinik auf der Grundlage regelmäßiger gemeinsamer Orthopädieprechstunden unser prophylaktisches Behandlungskonzept für Kinder und Erwachsene mit schwerer und mittelschwerer Verlaufsform (1), mit dem Ziel den ‚trough level‘ (niedrigster Faktor VIII –oder IX-Wert) auf 2-3% anzuheben. Das entsprach einer Dosierung von 25-40 Einheiten/kg Körpergewicht jeden 2. Tag oder 3x/Woche. Durch die Erfahrungen dieser therapeutischen Maßnahmen begannen wir 1978 eine prospektive orthopädisch/hämatologische Studie bei Kindern und Jugendlichen (bis zum Alter von 16 Jahren). Hierbei wurden die regelmäßig erhobenen orthopädisch klinischen und radiologischen Untersuchungen sowie Blutungslokalisierung, -schweregrad und -häufigkeit dokumentiert.</p> <p>Das Ergebnis dieser Langzeitbeobachtungen aus Schweden mit 25 Jahren (14 Nilsson), aus den Niederlanden mit 30 Jahren (15) und aus Bonn 12 Jahren (16 Brackmann HH, Eickhoff HJ, Oldenburg J, Hammerstein U. Long-term therapy and on-demand treatment of children and adolescents with severe haemophilia A: 12 years of experience. Haemostasis. 1992;22(5):251-258) ist, daß die Blutungshäufigkeit sehr deutlich reduziert und damit auch orthopädische Gelenkveränderungen im Sinne einer Arthropathie teilweise vermieden werden konnten. So zeigten die Ergebnisse aus Schweden (14 Nilsson: Tabelle 2), dass 50 % der Patienten in der Altersgruppe der 13-17 jährigen, die 12-16 Jahre (min/max.) behandelt wurden noch keine radiologischen Veränderungen aufwiesen. In der Veröffentlichung aus den Niederlanden (15 Plug: Tabelle 6), dass unter zunehmender Prophylaxe (Tabelle 2) weniger Blutungen beobachtet wurden (Tabelle 3) und damit unter „Self-reported impairment of the joints“ (Tabelle 6) der „median joint score“ als auch der „severe joint impairment“ über die Jahre abnimmt. Auch die Ergebnisse aus Bonn (16 Brackmann) belegen die oben erwähnten Ergebnisse. So konnte nach 12 Jahren Beobachtungszeitraum im Bereich der Kniegelenke unverändert normale Gelenkverhältnisse</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p>klinisch in 48% und radiologisch in 78% der Patienten festgestellt werden. Im Bereich des Sprunggelenkes waren es 61% bzw. 58%.</p> <p>Unter weiterer Beobachtung der Ergebnisse aus Schweden (17 Khawaji M, Astermark J, Berntorp E. Lifelong prophylaxis in a large cohort of adult patients with severe haemophilia: a beneficial effect on orthopaedic outcome and quality of life. Eur J Haematol. 2012;88(4):329-335), wobei einige Patienten mehr als 40 Jahre Prophylaxe praktizierten, wenn auch in den frühen Jahren mit deutlich niedrigerer Dosierung, wird in Tabelle 1 belegt, dass die Patienten, die mit ≥ 3 Jahren eine frühe prophylaktische Behandlung begonnen haben, „Group A“, einen radiologischen „Joint score“ von im Median 3 aufwiesen, im Gegensatz zur „Group B“, die erst mit > 3 Jahren prophylaktisch behandelt wurden einen „Joint score“ von im Median 40 zeigten. Das heißt, dass auch die frühzeitig behandelten Patienten z. T. irreversible Gelenkveränderungen davongetragen haben und das unter der: “Swedish high-dose prophylaxis”.</p> <p>Table 1 Description of the study groups</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Group A</th> <th>Group B</th> </tr> <tr> <th>Clinical characteristics</th> <th>Median (range)</th> <th>Median (range)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (yr)</td> <td>27 (18–45)</td> <td>50 (22–78)</td> </tr> <tr> <td>Age at start of prophylaxis</td> <td>1 (1–3)</td> <td>20 (> 3–58)</td> </tr> <tr> <td>Years on prophylaxis</td> <td>25 (17–42)</td> <td>31 (1–43)</td> </tr> <tr> <td>Annual clotting factor per kg (IU/kg/yr)</td> <td>4370 (2925–10500)</td> <td>4207 (1891–9333)</td> </tr> <tr> <td>Annual number of joint bleeds</td> <td>0 (1–3)</td> <td>0 (0–17)</td> </tr> <tr> <td>Joint score</td> <td>3 (0–19)</td> <td>40 (0–64)</td> </tr> </tbody> </table>		Group A	Group B	Clinical characteristics	Median (range)	Median (range)	Age (yr)	27 (18–45)	50 (22–78)	Age at start of prophylaxis	1 (1–3)	20 (> 3–58)	Years on prophylaxis	25 (17–42)	31 (1–43)	Annual clotting factor per kg (IU/kg/yr)	4370 (2925–10500)	4207 (1891–9333)	Annual number of joint bleeds	0 (1–3)	0 (0–17)	Joint score	3 (0–19)	40 (0–64)	
	Group A	Group B																							
Clinical characteristics	Median (range)	Median (range)																							
Age (yr)	27 (18–45)	50 (22–78)																							
Age at start of prophylaxis	1 (1–3)	20 (> 3–58)																							
Years on prophylaxis	25 (17–42)	31 (1–43)																							
Annual clotting factor per kg (IU/kg/yr)	4370 (2925–10500)	4207 (1891–9333)																							
Annual number of joint bleeds	0 (1–3)	0 (0–17)																							
Joint score	3 (0–19)	40 (0–64)																							

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auch in Bonn sind bei weiterer langfristiger Beobachtung (28 Jahre) der Patientenkohorte aus 1978 unter prophylaktischer Behandlung, die in Deutschland fälschlicherweise als „Hochdosistherapie“ bezeichnet wurde in 90% der Patienten irreversible Gelenkveränderungen am häufigsten im Sprunggelenk festgestellt worden (18 Krämer L. Retrospektive Studie zu den Auswirkungen der Langzeitprophylaxe mit Faktor VIII-Konzentrat bei Patienten mit schwerer Haemophilie A auf den Gelenkstatus von Kniegelenk, oberen Sprunggelenk und Ellenbogengelenk [dissertation]. Bonn, Germany: University of Bonn; 2013. Available at: http://hss.ulb.uni-bonn.de/2013/3204/3204.htm. Accessed January 14, 2015), wie in der unten dargestellten „Figure 2“ dargestellt (19 Johannes Oldenburg . Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens BLOOD, 2015 125: 2038-2044)</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="241 384 241 671"> </p> <p data-bbox="138 954 1099 1294">Figure 2. Illustration and schematization of the long-term outcome results. Results of the 2013 study by Kraimer et al,²⁰ underlining that progression of joint arthropathy during intensive prophylaxis regimens is a process with subtle progression over years. Scores ≥ 2 are regarded to be pathological. The ankle joints are the first joints that develop arthropathy after a median time of 10 years, followed by knee joints and elbow joints significantly later. The clinical Gilbert scores are following the Pettersson scores 1 to 2 decades later. The gray area indicates the initial decade of prophylactic treatment when early joint disease remains undetected by the Pettersson score. GS, Gilbert score; PS, Pettersson score.</p> <p data-bbox="138 1337 1099 1396">Eine große internationale Studie von Aledort (20. Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H; The Orthopaedic Outcome Study Group. A longitudinal</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. J Intern Med. 1994;236(4):391-399) (Durchschnittsalter: 13.5 ± 6.6) an der 21 Hämophilie Zentren mit insgesamt 323 (Durchschnittsalter:13.5± 6.6) Patienten teilnahmen zeigte nach Auswertung der Daten nach 6 jähriger Beobachtungszeit (Häufigkeit der Behandlung und Blutungsfrequenz) nach Untersuchung des klinischen und radiologischen Scores beider Knie-Sprung und Ellenbogengelenke folgende Ergebnisse: 53 der Patienten, die 45 Wochen/ Jahr unter Prophylaxe standen wiesen durchschnittlich 5.07 Gelenkblutungen und eine Verschlechterung des Röntgenscores von 2.66.auf 8.64 auf. Im Gegensatz dazu zeigten jene 270 Patienten die keine regelmäßige Dauerbehandlung durchführten durchschnittlich 17.7 Gelenkblutungen und eine Verschlechterung des Röntgenscores von 7.70 auf 10.66</p> <p>Neben diesen Langzeitbeobachtungen sind in der Literatur zahlreiche weitere nicht randomisierte Kohortenstudien zur Prophylaxe veröffentlicht worden. Diese hier alle aufzuführen würde den Rahmen dieser Stellungnahme sprengen.</p> <p>Dagegen sind 2 wichtige Publikationen zu diskutieren, die randomisiert durchgeführt wurden. Bei der ersten handelt es sich um eine Studie von Manco-Johnson (21. 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. 2007;357(6): 535-544) in der die Häufigkeit von Gelenkblutungen bei einer Bedarfsbehandlung (on-demand) oder einer prophylaktischen Behandlung (25 Einheiten/kg Körpergewicht jeden 2, Tag) untersucht wurde. Es zeigte sich nach durchschnittlich 4 Jahren Beobachtungszeit, dass in der On-Demand-Gruppe der behandelten Kinder 45 % Anzeichen einer beginnenden und damit irreversiblen Gelenkarthropathie (MRT) entwickelt hatten, dagegen in der Gruppe der prophylaktisch behandelten Kinder nur 7% (die Kontrolluntersuchung wurde mit Hilfe des MRT durchgeführt). Die durch-</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schnittliche Rate der Gelenkblutungen / Jahr/ Patient lag in der on-demand Gruppe bei im Durchschnitt 4.89 ± 3.57, dagegen bei der Prophylaxe-Gruppe bei 0.63 ± 1.35. Auffällig waren Beobachtungen bei einzelnen Patienten, dass klinisch kein Anhaltspunkt für eine Gelenkblutung beobachtet wurde und nach Ablauf der Beobachtungsfrist dennoch arthropathische Veränderungen in der MRT-Kontrolle sichtbar wurden. Die Erklärung hierzu wird von den Autoren wie folgt interpretiert:</p> <p>„Surprisingly, the number of clinically evident hemarthroses correlated weakly with the outcome as determined by MRI. In addition, joint abnormalities were not apparent on physical examination in the very young children in our study. It is possible that the joint score we used was insufficiently sensitive for the detection of early arthropathy, even though our physical-examination scoring system is more sensitive for the detection of mild abnormalities of gait, joint swelling, muscle strength, and atrophy than is that of the World Federation of Hemophilia.^{9,12,13,20} Thus, the absence of overt hemarthroses and abnormalities of joints on physical examination can lead to the erroneous assumption that episodic therapy in young children with hemophilia is effective. We propose that chronic microhemorrhage into the joints or subchondral bone in young boys with hemophilia causes deterioration of joints without clinical evidence of hemarthroses and that prophylaxis prevents this subclinical process.“</p> <p>Diese Beobachtungen der als ‚silent bleeding‘ bezeichneten Gelenkblutungen untermauern, abgesehen von der signifikant unterschiedlichen Häufigkeit an Gelenksblutungen, die Bedeutung der prophylaktischen Behandlung, die allerdings auch nach den hier vorliegenden Ergebnissen der Prophylaxe-Gruppe den Schluss zulässt, dass bei einer Projektion dieser Ergebnisse von 4 Jahren auf</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die gesamte Lebenszeit der größte Teil der Patienten eine oder auch mehrere Arthropathien entwickeln werden (19. Oldenburg).</p> <p>In der ebenfalls randomisierten Studie von Gringeri (22. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM; ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). J Thromb Haemost. 2011;9(4):700-710.) wurde die prophylaktische Behandlung (25 Einheiten/ kg Körpergewicht 3x/Woche) gegenüber einer On-demand-Behandlung über einen Zeitraum von 10 Jahren (im Median 81.9 Monate in der Prophylaxe-Gruppe (N= 21) und 84.4 in der On-demand-Gruppe(N= 19)) verglichen. In diesem Zeitraum wurden in der Prophylaxe-Gruppe im Median 1 Gelenkblutung/ Jahr (Anzahl aller Blutungen 25 (0-233))und eine radiologische Veränderung der betroffenen Gelenke bei 6 (29%) der 79 Patienten, dagegen in der On-demand-Gruppe 5.5 Gelenkblutungen/ Jahr (Anzahl aller Blutungen 76 (0-305)) und radiologische Veränderungen bei 14 (74%) Patienten beobachtet.</p> <p>Tatsache ist, dass bei einer Mangelerkrankung dieser Art bei Nicht-Behandlung mit massiven Folgen zu rechnen ist. Dies ist durch jahrzehntelange Beobachtungen ausreichend festgestellt worden. Nicht randomisierte Studien belegen eindrucksvoll das eine adäquat durchgeführte prophylaktische Behandlung nicht nur die Häufigkeit von Blutungen sondern insbesondere die Vermeidung von Blutungsfolgen oder aber zumindest eine Verzögerung des Auftretens von Arthropathien in den betroffenen Gelenken ermöglicht. Aus diesem Grunde wird zunehmend diskutiert, dass es ethisch nicht zu vertreten ist solche oben erwähnten randomisierten Studien durchzuführen,</p> <p>Zu diesen Überlegungen hat Christine Lee, ehemalige Mitherausgeberin von ‚Hamophilia Journal‘ 2007, im Anschluß an die Veröffentlichung von Manco-</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Johnson et al. folgende Stellungnahme veröffentlicht (23. C. A. LEE , Prevention of haemophilic synovitis: prophylaxis. Haemophilia (2007), 13 (Suppl. 3), 20–25):</p> <p>„Summary. It has been proven that early prophylactic therapy can prevent bleeding and arthropathy. Numerous retrospective non-randomized cohort studies have demonstrated that prophylaxis, if started early in life, is associated with a considerable reduction of the mean number of joint bleeds and the rate of joint deterioration. It is quite extraordinary that despite the considerable evidence base it has been considered necessary by investigators to pursue the deal of the controlled randomized trial and expose children to the risk of cerebral bleed. This questionable ethical approach is driven by the reluctance of the ‚willingness to pay‘ but it is important that patients are not subjected to unnecessary investigation at either the behest of the Cochrane Database or those who control the financing of haemophilia care.“</p> <p>6. Zusammenfassung therapeutischer Maßnahmen bei Kindern</p> <p>Die prophylaktische Behandlung im Rahmen der ärztlich kontrollierten Selbstbehandlung hat sich als entscheidende Therapieform in der Behandlung Hämophiler über Jahrzehnte bewährt und die Lebensqualität der Patienten entscheidend verbessert. Dennoch haben insbesondere die Langzeitbeobachtungen gezeigt, dass selbst durch eine Dauerbehandlung von 25-40 Einheiten/ kg Körpergewicht 3x/ Woche oder jeden zweiten Tag langfristig Arthropathien mit allen seinen sich daraus ergebenden Konsequenzen, wie, Bewegungseinschränkungen, Schmerzen, Beeinträchtigungen am Arbeitsplatz , frühzeitige orthopädische Operationen (Gelenkersatz) und damit verbunden z.T. erheblicher Minderung der Lebensqualität bei den meisten Patienten nicht verhindert wer-</p>	<p>Aus den Ausführungen ergeben sich für die die Nutzenbewertung von Lonococog alfa nach § 35a SGB V keine Änderung.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den können.</p> <p>Das Ziel der prophylaktischen Behandlung von Nilsson in ihrer Arbeit (14) war so formuliert worden, dass mit Anheben des ‚trough levels‘ auf $\geq 1\%$ der Patient von einer schweren in eine mittelschwere Verlaufsform überführt wird, die zu weniger Gelenkblutungen und damit zu wesentlich weniger Folgen führt. Zu diesem Thema hat Uijl (24. Ingrid den Uijl^{1,2}, Douwe Biesma³, Diederick Grobbee², Kathelijm Fischer^{1,2} Turning severe into moderate haemophilia by prophylaxis: are we reaching our goal? Blood Transfus 2013; 11: 364-9) die Häufigkeit von Blutungen bei jungen Erwachsenen (mittleres Alter von 24 Jahren in beiden Patientengruppen) mit schwerer (FVIII < 1%; N=80) und mittelschwerer (FVIII 2-3%; N=40) Verlaufsform der Hämophilie unter einer Prophylaxe untersucht. Hierunter zeigten die Patienten mit einer schweren Verlaufsform eine jährliche Blutungsrate an Gelenkblutungen von 2.0 (0.8-3.7), bei einer jährlichen Gesamtblutungsrate von 3.9 (1.9-6.1) gegenüber 0.8 Gelenkblutungen (0-1.2) und einer Gesamtblutungsrate von 2.2 (0.8-3.1) bei den Patienten mit einer mittelschweren Verlaufsform. Eine klinisch eingeschränkte Gelenkfunktion wurde unter Messung des HJHS (Haemophilia joint health score) bei der schweren Verlaufsform der Hämophilie mit 8 Punkten (3-15) (bei schwerster Arthropathie können maximal 128 Punkte erreicht werden), bei der mittelschweren Verlaufsform mit 2 Punkten(0-6) gemessen, was signifikant war. Radiologische Untersuchungen wurden nicht durchgeführt.</p> <p>Unter Berücksichtigung dieser Fakten muss man zu der Erkenntnis kommen, dass die bisherige Dosierung im Rahmen der Prophylaxe erhöht werden muss. Offensichtlich reicht es nicht aus den ‚trough level‘ auf den Wert der mittelschweren Verlaufsform der Hämophilie (2-4%) anzuheben, da trotzdem, wie die Langzeitbeobachtungen zeigen, bei einer großen Anzahl der heranwachsenden und insbesondere erwachsenen Hämophilen Arthropatien zu erwarten sind. Diesbezüglich wird intensiv diskutiert, dass eine individuell, an die Blu-</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tungsneigung angepasste Dosierung der Dauerbehandlung das Problem der Entwicklung von Arthropathien ausschließen kann. Hierbei wird aber meines Erachtens verkannt, dass die ABR (annual bleeding rate) und insbesondere die Gelenkblutungsrate und nicht zu vergessen die Rate der Muskelblutungen, die ebenso einen entscheidenden Einfluss auf die Gelenke haben können als entscheidender Parameter in der Beurteilung einer Prophylaxe nicht ausreicht, um eine spätere Entwicklung von Arthropathien zu verhindern. Es ist zu beachten, dass nach heutiger Erkenntnis jede Gelenkblutung eine Synovitis auslöst und der oben beschriebenen Kreislauf der Synovitis in Gang gesetzt wird. Selbst wenn bei optimaler Behandlung der akuten Blutung eine ausreichende Dosierung bis zum Abklingen aller Symptome durchgeführt wird (leider wird vielfach die Akutbehandlung nach Sistieren und beginnender Resorption der Blutung abgebrochen oder deutlich reduziert), besteht durch die Reduzierung der Dosierung auf die übliche Prophylaxe die Gefahr der Rezidivblutung. Vor diesem Hintergrund ist daher die alleinige Messung der ABR nicht ausreichend zur Beurteilung einer ausreichenden Dosierung zur Vermeidung der Arthropathie sondern auch die klinischen und insbesondere bildgebenden Verfahren (Ultraschall, MRT, Röntgen), die das Ausmaß der Gelenkblutungen in Abhängigkeit von der Häufigkeit, dem Schweregrad, der Lokalisation und dem vorhandenen Gelenkzustand (noch nicht oder bereits arthropathisch verändert) aufzeigen. Dies gilt insbesondere für die langfristige Beobachtung.</p> <p>Diese Problematik berücksichtigend gilt es im Kleinkindes- und Kindesalter, dass von der Entwicklung und der damit verbundenen höheren Verletzbarkeit des Gewebes geprägt ist, Gelenkblutungen unter allen Umständen zu vermeiden, da bereits eine einzige Gelenkblutung bei einem Hämophilen insbesondere mit schwerer aber auch mittelschwerer Verlaufsform bereits Veränderungen an den beteiligten Geweben hinterlassen kann, die eine Rezidivblutung beschleunigen und/oder die spätere Arthropathie verursachen können. In diesem Zusammenhang sind auch die in der Studie von Manco-Johnson beobachteten sog-</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nannten ‚silent bleedings‘, die sich nicht durch sicht-und tastbare Schwellungen feststellen lassen, mit in die Überlegung einer Anpassung der Prophylaxe einzubeziehen.</p> <p>Unter Berücksichtigung aller hier aufgezeigten Untersuchungen und Ergebnisse, als auch meiner eigenen Erfahrungen in der 35 jährigen Behandlung und Betreuung einer großen Anzahl von Patienten vertrete ich die Meinung, dass die Patienten ein Recht darauf haben, so ausreichend behandelt zu werden, dass keine Hämophilie bedingten Blutungen auftreten. Dass das möglich ist lässt sich an der Behandlung von mehr als 1500 von mir betreuten Patienten beobachten, die durch eine Operation und/oder Rehabilitation zur Vermeidung von Blutungen hinsichtlich ihrer Gerinnungsfähigkeit normalisiert wurden. In dieser Zeit sind keine Hämophilie bedingten, selten chirurgisch bedingte Blutungen beobachtet wurden.</p> <p>Aus diesem Grund halte ich die Halbwertszeit verlängernden Produkte für geeignet die prophylaktische Behandlung der Patienten zu verbessern, indem diese Produkte nicht angewendet werden um weniger häufig substituieren zu müssen, sondern diese bei gleichbleibender Dosierung in derselben Häufigkeit wie bisher, z.B jeden zweiten Tag angewendet werden, um damit den ‚trough level‘ so anzuheben, dass Hämophilie bedingte spontan- oder minimal traumatische Blutungen vermieden werden können. Hierin liegt der besondere Wert von Lonococog alfa (Hämophilie A) der Fa. CSL Behring, das in der Studie mit Kindern nachgewiesen werden konnte.</p> <p>7. Die prophylaktische Behandlung bei Erwachsenen</p> <p>Auch heute noch wird die Frage diskutiert, ob der junge oder ältere erwachsene Hämophile eine Dauerbehandlung benötigt, da nach Abschluss der Wachstumsphase, also jenseits von 21 Jahren die Gelenke nicht mehr so anfällig für Blutungen oder bereits arthropatisch verändert seien. Hierzu belegt die Studie</p>	<p>Aus den hervorgebrachten Aspekten ergeben sich für die die Nutzenbewertung von Lonococog alfa nach § 35a SGB V keine Änderung.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>von Manco-Johnson aber (25 M. J. MANCO-JOHNSON,* J. SANDERS,† N. E-WING,‡ N. RODRIGUEZ,§ M. TARANTINO,¶ T. HUMPHRIES** and TEEN/TWEN STUDY GROUP . Consequences of switching from prophylactic treatment to on-demand treatment in late teens and early adults with severe haemophilia A: the TEEN/TWEN study. Haemophilia (2013), 19, 727–735) , dass beim Verlassen der Prophylaxe die Blutungsrate deutlich ansteigt.:</p> <p>„This was an observational, noninterventional, prospective, case-controlled, multicentre study conducted from December 2007 (first participant, first visit) to March 2011 (end of study) at six study centres in the United States. Group 1 participants (prophylaxis group N=22, median Alter: 17) were voluntarily on prophylaxis before study entry and continued on prophylaxis for the duration of the study. Group 2 participants (prospective on-demand group N=5, median Alter: 20) had voluntarily discontinued prophylaxis or decreased infusion frequency to less than defined as prophylaxis in this study within the 12 months before study entry. Because of low enrolment into group 2, the study protocol was amended and a third group (group 3 N=11, median Alter: 23) was added to include retrospective data on participant who had voluntarily discontinued prophylaxis more than 13 months previously. Bleeding and infusion records for participants in groups 1 and 2 were collected prospectively for 18 months in electronic patient diaries; bleeding records for participants in group 3 were collected retrospectively. Bleeding frequency. During the approximately 18-month study, participants on prophylaxis (group 1) had a mean of one bleeding episode, and participants who switched to on-demand therapy (group 2) had a mean of 8.4 bleeding episodes. Median annualized bleeding rates were higher in the retrospective on-demand group (group 3; n = 24 bleed- ing episodes) than in group 1 (n = 0 bleeding episodes) or group 2 (n = 4.8 bleeding epi-</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sodes.“</p> <p>Bis auf 6 Patienten hatten alle Patienten eine schwere Verlaufsform der Hämophilie A (FVIII <1%. 6 Patienten in der Gruppe 3, mit der höchsten Blutungsrate eine mittelschwere Verlaufsform (1-2%). Sie fasst ihre Ergebnisse wie folgt zusammen: „In conclusion, this study suggests that discontinuation of prophylaxis is associated with increased bleeding and worsened HRQoL in the physical domain in late teens and young adults with severe haemophilia A.“</p> <p>Diese Ergebnisse wurden in einer jüngeren Studie von Nijdam (26. A. Nijdam, W. Foppen, P. De Kleijn, E.P. Mauser-Bunschoten, G. Roosendaal, K.P.M. van Galen, R.E.G. Schutgens, Y.T. van der Schouw, K. Fischer, Discontinuing early prophylaxis in severe haemophilia leads to deterioration of joint status despite low bleeding rates, Thromb. Haemost. 115 (2016) (epub ahead of print) bei erwachsenen Hämophilen bestätigt:</p> <p>„ 66 Patients were evaluated at median 32.4 years: 26% of patients had stopped prophylaxis for a median of 10 years, 15% had interrupted prophylaxis and 59% had continued prophylaxis. Annual joint bleeding rate (AJBR), Haemophilia Joint Health Score (HJHS 2.1; 0-124 points), radiological Petersson score (0-78 points) and Haemophilia Activities List (HAL; 100-0 points) were compared between patients who stopped and patients who continued prophylaxis. Although self-reported bleeding rates and functional limitations were similar in both groups (AJBR: 1.5 vs. 1.2; HAL: 84 vs. 84), arthropathy on objective outcome assessment was worse after 10 years of on-demand treatment in patients who stopped prophylaxis (HJHS: 23 vs. 14; Pet- ersson: 16 vs. 5; P<0.01). These results support continuation of long-term prophylaxis in</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>adults and demonstrate the need for objective tools in monitoring joint status.“</p> <p>Auch in der internationalen randomisierten Studie von Manco-Johnson (27. Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, 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) zeigten sich signifikante Unterschiede bei erwachsenen Hämophilen in der Blutungs-häufigkeit zwischen einer On-demand und einer prophylaktischen Behandlung. Zu berücksichtigen ist, dass es sich bei dieser Studie um Zwischenergebnisse handelt, da die Studie auf eine Dauer von 3 Jahren angelegt ist.</p> <p>„Background: The benefits of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with factor VIII products have not been evaluated in controlled clinical trials in older patients with hemophilia A. Objectives: To report results from a pre-planned analysis of data from the first year of the 3-year SPINART study, which compares routine prophylaxis with on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant FVIII (rFVIII-FS). Patients/ Methods: SPINART is an open-label, randomized, controlled, parallel-group, multinational trial. Males aged 12– 50 years with severe hemophilia A, > 150 days of exposure to FVIII, no FVIII inhibitors, no prophylaxis for > 12 consecutive months in the past 5 years and 6–24 bleeding episodes in the preceding 6 months were randomized 1 : 1 to rFVIII-FS prophylaxis (25 IU kg⁻¹, three times weekly) or on-demand treatment. The primary efficacy endpoint, number of total bleeding episodes in the intent-to-treat population, was analyzed after the last patient had completed 1 year of follow-up. Results: Eighty-four patients were enrolled and analyzed (n = 42 per group; mean age, 30.6 years; median treatment duration, 1.7 years).</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>The median number of total bleeding episodes and total bleeding episodes per year were significantly lower with prophylaxis than with on-demand treatment (total, 0 vs. 54.5; total per year, 0 vs. 27.9; both $P < 0.0001$).“</p> <p>Die Studie von Tagliaferri (28. Annarita Tagliaferri¹; Giulio Feola²; Angelo Claudio Molinari³; Cristina Santoro⁴; Gianna Franca Rivolta¹; Dorina Bianca Cultrera⁵; Fabio Gagliano⁶; Ezio Zanon⁷; Maria Elisa Mancuso⁸; Lelia Valdrè⁹; Luciana Mameli¹⁰; Susanna Amoresano¹¹; Prasad Mathew¹²; Antonio Coppola¹³; for the POTTER Study Group*. Benefits of prophylaxis versus on-demand treatment in adolescents and adults with severe haemophilia A: the POTTER study. <i>Thromb Haemost</i> 2015; 114: 35–45), die in einem Zeitraum von 5 Jahren (2004-2010) die bei Jugendlichen und Erwachsenen durchgeführt wurde zeigte sich eindrucksvoll die Überlegenheit der Prophylaxe nicht nur im Hinblick auf die Vermeidung der Entwicklung von Arthropathien sondern insbesondere auch hinsichtlich der verzögerten Verschlechterung bereits vorhandener Arthropathien:</p> <p>„Summary: Rigorous evidence is lacking on long-term outcomes of factor VIII (FVIII) prophylaxis initiated in adolescent or adult patients with severe haemophilia A. The prospective, open-label Prophylaxis versus On-demand Therapy Through Economic Report (POTTER) study (Clinical-Trials.gov NCT01159587) compared long-term late secondary prophylaxis (recombinant FVIII-FS 20–30 IU/kg thrice weekly) with on-demand treatment in patients aged 12 to 55 years with severe haemophilia A. The annual number of joint bleeding episodes (primary endpoint), total bleeding episodes, orthopaedic and radiologic (Pettersson) scores, health-related quality of life (HRQoL), pharmacoeconomic impact, and safety were evaluated over a >5-year period (2004–</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2010). Fifty-eight patients were enrolled at 11 centres in Italy; 53 (27 prophylaxis, 26 on demand) were evaluated and stratified into 2 age subgroups (12–25 and 26–55 years). Patients receiving prophylaxis experienced a significantly lower number of joint bleeding episodes vs the on-demand group (annualised bleeding rate, 1.97 vs 16.80 and 2.46 vs 16.71 in younger and older patients, respectively; $p=0.0043$). Results were similar for total bleeding episodes. Prophylaxis was associated with significantly fewer target joints ($p < 0.001$), better orthopaedic ($p=0.0019$) and Pettersson ($p=0.0177$) scores, better HRQoL, and fewer days of everyday activities lost ($p < 0.0001$) but required significantly higher FVIII product consumption. The POTTER study is the first prospective, controlled trial documenting long-term benefits of late secondary prophylaxis in adolescents and adults with severe haemophilia A. The benefits of reduced bleeding frequency, improved joint status, and HRQoL may offset the higher FVIII consumption and costs.“</p> <p>Ganz entscheidend sind die in dieser Studie festgestellten Ergebnisse zu der Entwicklung von Arthropathien: „Results from the POTTER study support the long-term safety and effectiveness of prophylaxis in adolescent and adult patients with severe haemophilia A. Late secondary/tertiary prophylaxis significantly decreased the frequency of all bleeding episodes, including joint bleeds, thereby improving joint status and substantially delaying the progression of haemophilic arthropathy. Patients on long-term prophylaxis also reported improved HRQoL“</p> <p>Diese Ergebnisse bestätigen die zahlreichen Publikationen früherer Jahre, die zu besprechen den Rahmen dieser Stellungnahme sprengen würde. Bedauerli-</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>cherweise sind in dieser Studie von Tagliaferri Kinder und Jugendliche ondemand behandelt worden. Da es sich aber bei diese Studie um keine randomisierte Studie handelte, schließe ich nicht aus, dass die Entscheidung ‚on-demand‘ zu behandeln freiwillig getroffen wurde.</p> <p>8. Zusammenfassung therapeutischer Maßnahmen bei Erwachsenen</p> <p>Unter Berücksichtigung der dargestellten Ergebnisse ist grundsätzlich eine prophylaktische Behandlung des heranwachsenden und erwachsenen Hämophilen zwingend geboten, um Gelenkblutungen in bisher nicht betroffene Gelenke zu vermeiden. Daneben besteht aber auch die Möglichkeit den auch beim Gerinnungsgesunden eintretenden Verschlechterungsprozess einer Gelenkarthropathie durch Vermeidung erneuter Einblutungen einerseits und den durch den Gerinnungsdefekt gegebenen zwangsläufig eintretenden höheren Degenerationsprozess andererseits zu verzögern. Auch hier wird die mit der ausreichenden Prophylaxe verbundene Möglichkeit zu konsequentem Selbsttraining (nach physiotherapeutischer Anleitung) zur Verbesserung der Mobilität erhöht Schmerzen gemindert und die Lebensqualität verbessert. Deshalb wird auch der erwachsene Hämophile von der Halbwertszeit verlängernden Wirkung von Lonoctocog alfa (Hämophilie A) der Fa. CSL Behring profitieren, um unter Beibehaltung der Dosierungshöhe und Häufigkeit den ‚trough level‘ anzuheben. Dies konnte in einerentsprechenden Studie nachgewiesen werden.</p>	<p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Lonoctocog 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 vorgebrachten Stellungnahmen getroffen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Lonoctocog alfa keine direkten Vergleichsstudien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein indirekter Vergleich wurde nicht angestrebt.</p> <p>Bei den im Dossier dargestellten Zulassungsstudien CSL627_1001 (n = 173; Alter ≥ 12 bis ≤ 65 Jahre) sowie CSL627_3002 (n = 83; Alter <12 Jahre) handelt es sich um zwei offene, multizentrische, einarmige Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lonoctocog alfa bei vorbehandelten männlichen Patienten mit schwerer Hämophilie A unterschiedlicher Altersgruppen. Beide Studien starteten mit einer initialen Phase zur Pharmakokinetik nach Einmalgabe der Studienmedikation. Studie CSL627_1001 schloss in der Pharmakokinetik-Phase einen Vergleich gegenüber Octocog alfa ein (Cross-over-Design nach 4-tägiger Auswaschphase). Im Gegensatz dazu war in Studie CSL627_3002 die Untersuchung der Pharmakokinetik vor Beginn der Behandlungsperiode optional und ausschließlich nach Einmalgabe von Lonoctocog alfa durchgeführt worden. In beiden Studien folgte auf die</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Hans-Hermann Brackmann,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Pharmakokinetik eine Behandlungs- und Extentionsphase mit einer Behandlungsdauer von insgesamt bis zu 24 Monaten. Untersucht wurden jeweils die Prophylaxe und anlassbezogene Bedarfsbehandlung.</p> <p>Die beiden einarmigen Studien liegen der Zulassung zu Grunde, stellen jedoch keinen Vergleich gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie dar und können vom G-BA nicht berücksichtigt werden.</p>

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

Literaturverzeichnis

- (1) Brackmann H.H., Hofmann P., Egli H. Current Magement of Haemophilia including self-treatment. 1980. Proceedings of the first international Symposium on haemophilia treatment. Printed by Kyoritsu Printings, Tokyo).
- (2) G. ROOSEDAAL and F. P. LAFEBER. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* (2006), 12, (Suppl. 3), 117–121
- (3) Rodriguez-Merchan EC. Effects of hemophilia on articulations of children and adults. *Clin Orthop Relat Res* 1996; 328: 7–13.
- (4) Hofmann P., Brackmann H.-H., Pichotka H. Orthopedic surgery in Haemophilia. 1980. Proceedings of the first international Symposium on haemophilia treatment. Printed by Kyoritsu Printings, Tokyo
- (5) L. A. VALENTINO, N. HAKOBYAN, T. KAZARIAN, K. J. JABBAR and A. A. JABBAR. Experimental haemophilic synovitis: rationale and development of a murine model of human factor VIII deficiency. *Haemophilia* (2004), 10, 280–287
- (6) N. HAKOBYAN,* C. ENOCKSON,* A. A. COLE, à D. R. SUMNERà and L. A. VALENTINO* Experimental haemophilic arthropathy in a mouse model of a massive haemarthrosis: gross, radiological and histological changes. *Haemophilia* (2008), 14, 804–809
- (7) *Suchitra S. Acharya,^{1,2} *Rosandra N. Kaplan,^{1,3-5} Dan Macdonald,^{1,3} Oluwa T. Fabiyi,^{1,3} Donna DiMichele,^{1,6} and David Lyden¹ Neoangiogenesis contributes to the development of hemophilic synovitis. . (*Blood*. 2011; 117(8):2484-2493)
- (8) Alok Srivastava, Inflammation is key to hemophilic arthropathy. *BLOOD*, 5 NOVEMBER 2015 x VOLUME 126, NUMBER 19, 2175-76
- (9) Dutra FF, Alves LS, Rodrigues D, et al. Hemolysis- induced lethality involves inflammasome activation by heme. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(39): E4110-E4118.),
- (10) Schlesinger N. Anti-interleukin-1 therapy in the management of gout. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(2):398)
- (11) Sen D, Chapla A, Walter N, Daniel V, Srivastava A, Jayandharan GR. Nuclear factor (NF)-kB and its associated pathways are major molecular regulators of blood-induced joint damage in a murine model of hemophilia *J Thromb Haemost*. 2012;11(2):293-306
- (12) van Vulpen LFD, Schutgens REG, Coeleveld K, et al. IL-1b, in contrast to TNFa, is pivotal in blood-induced cartilage damage and is a potential target for therapy. *Blood*. 2015;126(19):2239-2246
- (13) STIELTJES,* T. CALVEZ, V. DEMIGUEL, M. F. TORCHET,à M. E. BRIQUEL,§ E. FRESSINAUD,– S. CLAEYSSENS,** B. COATMELEC, H. CHAMBOSTàà and THE FRENCH ICH STUDY GROUP. Intracranial haemorrhages in French haemophilia patients (1991–2001): clinical presentation, management and prognosis factors for death, *Haemophilia* (2005), 11, 452–458)
- (14) Nilsson IM, Berntorp E, Lo fqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med*. 1992;232(1):25-32.
- (15) Iris Plug, Johanna G. van der Bom, Marjolein Peters, Evelien P. Mauser-Bunschoten, Arja de Goede-Bolder, Lily Heijnen, Cees Smit, Jeannette E. F. Zwart-van Rijkom, José Willemse and Frits R. Rosendaal . Thirty years of hemophilia treatment in the Netherlands, 1972-2001 *Blood* 2004 104: 3494-3500
- (16) Brackmann HH, Eickhoff HJ, Oldenburg J, Hammerstein U. Long-term therapy and on- demand treatment of children and adolescents with severe haemophilia A: 12 years of experience. *Haemostasis*. 1992;22(5):251-258.
- (17) Khawaji M, Astermark J, Berntorp E. Lifelong prophylaxis in a large cohort of adult

patients with severe haemophilia: a beneficial effect on orthopaedic outcome and quality of life. *Eur J Haematol.* 2012;88(4):329-335.

- (18) Krämer L. Retrospektive Studie zu den Auswirkungen der Langzeitprophylaxe mit Faktor VIII-Konzentrat bei Patienten mit schwerer Haemophilie A auf den Gelenkstatus von Kniegelenk, oberen Sprunggelenk und Ellenbogengelenk [dissertation]. Bonn, Germany: University of Bonn; 2013. Available at: <http://hss.ulb.uni-bonn.de/2013/3204/3204.htm>. Accessed January 14, 2015.
- (19) Johannes Oldenburg . Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens *BLOOD*, 2015 125: 2038-2044
- (20) Aledort LM, Haschemeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. *J Intern Med* 1994;236:391–9.
- (21) 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.* 2007;357(6): 535-544.
- (22) Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM; ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost.* 2011;9(4):700-710.
- (23) C. A. LEE , Prevention of haemophilic synovitis: prophylaxis. *Haemophilia* (2007), 13 (Suppl. 3), 20–25
- (24) Ingrid den Uijl^{1,2}, Douwe Biesma³, Diederick Grobbee², Kathelijnn Fischer^{1,2} Turning severe into moderate haemophilia by prophylaxis: are we reaching our goal? *Blood Transfus* 2013; 11: 364-9
- (25) M. J. MANCO-JOHNSON,* J. SANDERS,† N. EWING,‡ N. RODRIGUEZ,§ M. TARANTINO,¶ T. HUMPHRIES** and TEEN/TWEN STUDY GROUP . Consequences of switching from prophylactic treatment to on-demand treatment in late teens and early adults with severe haemophilia A: the TEEN/TWEN study. *Haemophilia* (2013), 19, 727–735
- (26) A. Nijdam, W. Foppen, P. De Kleijn, E.P. Mauser-Bunschoten, G. Roosendaal, K.P.M. van Galen, R.E.G. Schutgens, Y.T. van der Schouw, K. Fischer, Discontinuing early prophylaxis in severe haemophilia leads to deterioration of joint status despite low bleeding rates, *Thromb. Haemost.* 115 (2016) (pub ahead of print)
- (27) Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, 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.

Annarita Tagliaferri¹; Giulio Feola²; Angelo Claudio Molinari³; Cristina Santoro⁴; Gianna Franca Rivolta¹; Dorina Bianca Cultrera⁵; Fabio Gagliano⁶; Ezio Zanon⁷; Maria Elisa Mancuso⁸; Lelia Valdrè⁹; Luciana Marnelli¹⁰; Susanna Amoresano¹¹; Prasad Mathew¹²; Antonio Coppola¹³; for the POTTER Study

5.7 Stellungnahme DGHO und GTH

Datum	23. Mai 2017
Stellungnahme zu	Lonoctocog alfa
Stellungnahme von	<i>DGHO, GTH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die Frühe Nutzenbewertung von Lonoctocog alfa (Afstyla®) ist das vierte 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) leitet aus den vorgelegten Daten für Lonoctocog alfa einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Der IQWiG-Bericht sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an.</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Lonoctocog alfa ist ein weiteres, hoch wirksames rekombinantes Faktor-VIII(FVIII)-Präparat für Patienten mit substitutionspflichtiger Hämophilie A. Besonderheit ist seine Struktur als einkettiges Polypeptid, das mit einer höheren Affinität an den von-Willebrand-Faktor (VWF) bindet. Die Halbwertszeit des Moleküls wird dadurch im Vergleich zu Octocog alfa geringfügig verlängert.• Die hämostatische Wirksamkeit von Lonoctocog alfa ist hoch. Daten direkter vergleichender Studien zu anderen FVIII-Präparaten liegen nicht vor.• In der Zulassungsstudie wurde die Prophylaxe mit Lonoctocog alfa bei geeigneten Patienten seltener als üblich verabreicht.	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Eine Bildung von Anti-FVIII-Antikörpern wurde unter Lonoctocog alfa in der Zulassungsstudie nicht beobachtet. <p>Die Anforderungen der Zulassungsbehörden unterscheiden sich bei Gerinnungspräparaten erheblich von der Methodik der Nutzenbewertung. Alle bisher eingereichten Dossiers zu neuen FVIII-Präparaten waren unvollständig für eine Nutzenbewertung.</p> <p>Die etwas längere Halbwertszeit von Lonoctocog alfa und die damit verbundene seltenere Dosierung könnten die Lebensqualität der Patienten und die Compliance verbessern. Das wären sinnvolle Endpunkte einer randomisierten Phase-III-Studie zur Erfassung des Zusatznutzens von Lonoctocog alfa.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Hämophilie A ist eine seltene, X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung des Gerinnungssystems mit verminderter oder fehlender Synthese von Faktor VIII. Klinisch werden die Schweregrade leicht, mittelschwer und schwer unterschieden. Sie korrelieren mit dem Ausmaß des Faktor-VIII-Mangels [1].</p> <p>Im Jahr 2015 wurden 3.356 Patienten mit Hämophilie A an das Deutsche Hämophilie-Register gemeldet [2]. Der relative Anteil von Patienten mit schwerem Verlauf betrug 60%. Patienten mit schwerem Verlauf neigen seit der frühen Kindheit zu vermehrten Blutungen spontan oder nach geringem Trauma und verzögerter Blutstillung nach operativen Eingriffen. Charakteristisch sind Einblutungen in Gelenke, insbesondere in die stärker beanspruchten Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke. Rezidivierende Blutungen können zu Destruktionen mit Versteifungen führen. Vor allem die Hämophilie-Arthropathie ist ein wesentlicher Faktor in der langfristigen Morbidität und Invalidisierung der</p>	<p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hämophilie-Patienten.	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Betreuung von Patienten mit Hämophilie A hat in den letzten Jahrzehnten erhebliche Fortschritte gemacht [3]. Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie A, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung vergleichbar [4].</p> <p>Für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie A stehen in Deutschland Plasma-basierte und rekombinante FVIII-Präparate 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 $\geq 90\%$ zur Beherrschung von typischen Blutungen z. B. in große Gelenke. Die Anforderungen der Zulassungsbehörden an neue Gerinnungsprodukte sehen den Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit an definierten, relativ kleinen Patientenpopulationen vor. Diese Anforderungen unterscheiden sich grundsätzlich von den methodischen Vorgaben der frühen Nutzenbewertung.</p> <p>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 aktuellen, randomisierten Studie war das Risiko für die Bildung inhibitorischer Alloantikörper bei rekombinanten Präparaten auf das fast Zweifache gegenüber plasmatischen Präparaten erhöht [7].</p>	Die weiteren Aspekte werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p>Eine große Herausforderung in der Betreuung von Hämophilie-Patienten ist die Verbesserung der Prophylaxe durch Steigerung der Compliance (Adhärenz). Die häufig erforderlichen Injektionen im zweitägigen Abstand oder dreimal pro Woche reduzieren die Compliance. Ursache ist die kurze Halbwertszeit der verfügbaren FVIII-Präparate. Eine verlängerte Halbwertszeit kann die Compliance steigern.</p> <p>Lonoctocog alfa ist ein einkettiges Molekül, in dem die Schwer- und die Leichtkette von Faktor VIII kovalent fusioniert wurden. Dieses Polypeptid bindet mit höherer Affinität an den von-Willebrand-Faktor. Dadurch wird die Stabilität erhöht. Die Halbwertszeit von Lonoctocog ist mit 14,5 h geringfügig länger als die von Octocog alfa mit 13,3 h [8].</p> <p>Tabelle 1: Wirksamkeit von Lonoctocog alfa</p> <table border="1" data-bbox="152 932 1086 1225"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Patienten</th> <th>Ziel</th> <th>N¹</th> <th>hämostatische Wirksamkeit²</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">CSL627_1001 (AFFINITY) [9]</td> <td>12 – 65 Jahre</td> <td>Bedarfsbehandlung</td> <td>46</td> <td>92,4%</td> </tr> <tr> <td>12 – 65 Jahre</td> <td>Prophylaxe</td> <td>127</td> <td>92,2%</td> </tr> <tr> <td>CSL627_3002 [10]</td> <td><12 Jahre</td> <td>Prophylaxe</td> <td>80</td> <td>94%</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹N – Anzahl Patienten, ²Beurteilung der hämostatischen Wirksamkeit mit exzellent oder gut durch den behandelnden Arzt</p>	Studie	Patienten	Ziel	N ¹	hämostatische Wirksamkeit ²	CSL627_1001 (AFFINITY) [9]	12 – 65 Jahre	Bedarfsbehandlung	46	92,4%	12 – 65 Jahre	Prophylaxe	127	92,2%	CSL627_3002 [10]	<12 Jahre	Prophylaxe	80	94%	
Studie	Patienten	Ziel	N ¹	hämostatische Wirksamkeit ²																
CSL627_1001 (AFFINITY) [9]	12 – 65 Jahre	Bedarfsbehandlung	46	92,4%																
	12 – 65 Jahre	Prophylaxe	127	92,2%																
CSL627_3002 [10]	<12 Jahre	Prophylaxe	80	94%																

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Lonoctocog alfa</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat die Behandlung mit Plasma-basierten oder rekombinanten FVIII-Präparaten als Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht dem Vorgehen in den ähnlich gelagerten Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Efmoroctocog alfa, Simoctocog alfa und Turoctocog alfa.</p>	<p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p> <p>Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils (z. B. Entwicklung einer Hemmkörperhämophilie) oder des Sicherheitsrisikos (z. B. Infektionsrisiko) evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass eine der oben genannten Therapien regelhaft in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) vorzuziehen ist.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Basis des Dossiers sind die beiden Studien CSL627_1001 (AFFINITY) und CSL627_3002. Beide Studien sind einarmig. Beide Studien sind in Peer-Review-Journals publiziert [9, 10]</p>	<p>Die beiden einarmigen Studien liegen der Zulassung zu Grunde, stellen jedoch keinen Vergleich gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie dar und können vom G-BA nicht berücksichtigt werden.</p>
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie A, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung vergleichbar [4]. Die Senkung der Mortalität ist kein sinnvoller, primärer Endpunkt in Studien zur Prophylaxe und Therapie bei Hämophilie-A-Patienten.</p>	<p>Aus der Ausführung ergibt sich für die die Nutzenbewertung von Lonoctocog alfa nach § 35a SGB V keine Änderung.</p> <p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Lonoctocog 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 vorgetragene Stellungnahmen getroffen.</p> <p>Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV).</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>Die Bundesärztekammer hat die Ziele für Hämophilie-Patienten in ihrer Querschnittsleitlinie spezifiziert [1]. Ziele der Behandlung der Hämophilie A sind</p> <ul style="list-style-type: none">- die Verhütung von Blutungen- die Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und Folgeschäden- die Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen- die Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben. <p>Die Effektivität von Lonoctocog alfa in der Prophylaxe, gemessen als mittlere Zahl der Durchbruchblutungen pro Patient und Jahr, erscheint im Vergleich zu anderen Studien sehr gut [9]. Das Dosierregime wurde dabei vom behandelnden Arzt in Kenntnis des klinischen Schweregrades und der Bedürfnisse des Patienten festgelegt. Dabei erhielten von 132 Patienten 9 (7%) eine Prophylaxe jeden 2. Tag, 72 (55%) eine Prophylaxe 3 Mal pro Woche und 44 (33%) eine Prophylaxe 2 Mal pro Woche. Ein Drittel der Patienten konnte somit seltener behandelt werden, als dies üblicherweise empfohlen wird, offenbar ohne dass die Effektivität der Prophylaxe redu-</p>	<p>Aus der Ausführung ergibt sich für die die Nutzenbewertung von Lonoctocog alfa nach § 35a SGB V keine Änderung.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ziert war. Dies kann zum Teil auf die verlängerte Halbwertszeit von Lonococog alfa zurückgeführt werden, zum Teil aber auch auf die Auswahl der Patienten. Ein Vergleich zu anderen Studien ist nicht möglich.</p> <p>Die prophylaktische Gabe von Lonococog alfa führte zu einer medianen Anzahl annualisierter Blutungsepisoden von 3,7 bei Kindern [10] und von 1,1 bei Heranwachsenden und Erwachsenen [9]. Dieser Wert liegt niedriger als der Mittelwert der gepoolten Vergleichsstudien, die in früheren Studien der frühen Nutzenbewertung diskutiert wurden.</p> <p>Methodisch gibt diese Berechnung einen Einblick in die mögliche Wirksamkeit von Lonococog 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.</p> <p>Der Gesamtverbrauch an Faktor VIII lag in der Studie mit Heranwachsenden und Erwachsenen bei 4.283 IE/kg pro Jahr und damit nicht wesentlich höher als der Gesamtverbrauch in einer Studie mit dem halbwertszeitverlängerten Eftrenonacog alfa von 4.118 IE/kg [11].</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate von Alloantikörpern ist unter Lonoctocog alfa sehr niedrig. Bei insgesamt 253 Patienten traten keine inhibitorischen Antikörper auf.</p>	<p>Aus der Ausführung ergibt sich für die die Nutzenbewertung von Lonoctocog alfa nach § 35a SGB V keine Änderung.</p>
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Lonoctocog alfa ist ein weiteres, hoch wirksames Präparat zur Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Die Halbwertszeit ist geringfügig verlängert, was bei einem Drittel der Patienten in einer Prophylaxe-Studie für eine seltenere Dosierung genutzt werden konnte. Die Wirksamkeit liegt im Bereich anderer FVIII-Präparate. Die Rate inhibitorischer Antikörper ist bei vorbehandelten Patienten niedrig.</p> <p>Ein möglicher Zusatznutzen von Lonoctocog alfa liegt in einer Erhöhung der Lebensqualität durch größere Injektionsintervalle und/oder in einer Erhöhung der Compliance durch die längeren Injektionsintervalle. Dies wären sinnvolle Ziele einer randomisierten Phase-III-Studie zur Erfassung des Zusatznutzens von Lonoctocog alfa.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Lonoctocog alfa vor. Der G-BA betrachtet die dargelegten Ergebnisse insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Zusatznutzen von Lonoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten zu können. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Lonoctocog alfa keine direkten Vergleichsstudien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein indirekter Vergleich wurde nicht angestrebt.</p> <p>Bei den im Dossier dargestellten Zulassungsstudien CSL627_1001 (n = 173; Alter ≥ 12 bis ≤ 65 Jahre) sowie CSL627_3002 (n = 83; Alter <12 Jahre) handelt es sich um zwei offene, multizentrische,</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>einarmige Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lonoctocog alfa bei vorbehandelten männlichen Patienten mit schwerer Hämophilie A unterschiedlicher Altersgruppen. Beide Studien starteten mit einer initialen Phase zur Pharmakokinetik nach Einmalgabe der Studienmedikation. Studie CSL627_1001 schloss in der Pharmakokinetik-Phase einen Vergleich gegenüber Octocog alfa ein (Cross-over-Design nach 4-tägiger Auswaschphase). Im Gegensatz dazu war in Studie CSL627_3002 die Untersuchung der Pharmakokinetik vor Beginn der Behandlungsperiode optional und ausschließlich nach Einmalgabe von Lonoctocog alfa durchgeführt worden. In beiden Studien folgte auf die Pharmakokinetik eine Behandlungs- und Extentionsphase mit einer Behandlungsdauer von insgesamt bis zu 24 Monaten. Untersucht wurden jeweils die Prophylaxe und anlassbezogene Bedarfsbehandlung.</p> <p>Die beiden einarmigen Studien liegen der Zulassung zu Grunde, stellen jedoch keinen Vergleich gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie dar und können vom G-BA nicht berücksichtigt werden.</p> <p>Der Unternehmer beabsichtigte keinen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>

Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plas-maderivaten. 4. Auflage, Dtschl. Ärzteblatt 105:A2121, 2008.
2. Deutsches Hämothilieregister, Stand vom 9. 11. 2015. <http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/dhr-deutsches-haemophilieregister/daten/berichte/dhr-berichte-node.html>
3. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al.: Prophylaxis versus episodic treatment to pre-vent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med 357:535-544, 2007. PMID: 17687129
4. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ et al.: Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. Blood 110:815-825, 2007. DOI: [10.1182/blood-2006-10-050435](https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-050435)
5. Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G et al.: Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophil-ia A: the CANAL cohort study. Blood 109:4693-4697, 2007. DOI: [10.1182/blood-2006-11-056317](https://doi.org/10.1182/blood-2006-11-056317)
6. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R et al.: Factor VIII products and inhibitor development in se-vere hemophilia A. N Engl J Med 368:231-239, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1208024](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208024)
7. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I et al.: A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. N Engl J Med. 374:2054-2064, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1516437](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516437)
8. Klamroth R, Simpson M, von Depka-Prondzinski M et al.: Comparative pharmacokinetics of rVIII-SingleChain and octocog alfa (Advate®) in patients with severe haemophilia A. Haemophilia 22:730-738, 2016. DOI: [10.1111/hae.12985](https://doi.org/10.1111/hae.12985)
9. Mahlangu J, Kuliczowski K, Karim FA et al.: Efficacy and safety of rVIII-SingleChain: results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A. Blood 128:630-637, 2016. DOI: [10.1182/blood-2016-01-687434](https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-687434)
10. Stasyshyn O, Djambas Khayat C, Iosava G et al.: Safety, efficacy and pharmacokinetics of rVIII-SingleChain in children with severe hemophilia A: results of a multicenter clinical trial. J Thromb Haemost 15:636-644, 2017. DOI: [10.1111/jth.13647](https://doi.org/10.1111/jth.13647)
11. Shapiro AD, Ragni MV, Kulkarni R et al.: Recombinant factor VIII Fc fusion protein: extended-interval dosing maintains low bleeding rates and correlates with von Willebrand factor levels. J Thromb Haemost 12: 1788-1800, 2014. DOI: [10.1111/jth.12723](https://doi.org/10.1111/jth.12723)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Lonococog alfa

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. Juni 2017
von 10.03 Uhr bis 11.15 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Brondke

Herr Dr. Wolff

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

Herr Dr. Kunze

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

Frau Dr. Averwieser

Herr Dr. Schuster

Herr Wilke

Herr Dr. Wittenberg

Angemeldeter Teilnehmer für das **Hämophiliezentrum Universität Bonn, Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionswesen (Hämophiliezentrum Uni Bonn)**:

Herr Dr. Brackmann

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.03 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrte Dame, meine sehr verehrten Herren, ich begrüße Sie! Seien Sie ganz herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Anhörung im frühen Nutzenbewertungsverfahren. Basis des Stellungnahmeverfahrens und der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 25. April 2017, die Ihnen allen hinlänglich bekannt ist. Zu dieser Dossierbewertung haben zum einen CSL Behring GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, die DGHO, Herr Dr. Hans-Hermann Brackmann, Bayer Vital, Baxalta Deutschland GmbH, Shire Deutschland GmbH, Roche Pharma und der Verband forschender Arzneimittelhersteller Stellungnahmen abgegeben.

Ich muss für das Protokoll feststellen, wer heute anwesend ist. Das sind für CSL Behring Frau Dr. Averwenser, Herr Dr. Schuster, Herr Wilke und Herr Dr. Wittenberg. Dann müsste hier sein Herr Dr. Brackmann, dann für Baxalta Herr Dr. Brondke und Herr Dr. Wolff. Für Bayer Vital ist Herr Dr. Kunze da. Frau Evertz hat sich entschuldigt und abgemeldet. Dann Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann die üblichen geschäftsleitenden Hinweise. Wir führen, wie üblich, Wortprotokoll. Deshalb bitte das Mikrofon benutzen, Namen, entsendendes Unternehmen oder Organisation benennen, bevor Sie das Wort ergreifen.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einleitend Stellung zu nehmen und die wesentlichen Kritikpunkte, die gegen die Dossierbewertung des IQWiG vorgetragen worden sind, hier noch einmal darzustellen. Mir würde nur sehr am Herzen liegen, wenn Sie auch zwei, drei Takte sagen könnten, ob eine vergleichende Studie gegenüber der zVT in Planung, irgendwann zu erwarten ist, wie die Datenlage zu Überempfindlichkeitsreaktionen und die Entwicklung von Inhibitoren ist. Gibt es hierzu irgendwelche Angaben zur Patientenanzahl und zur Dauer der Beobachtung? In die Studien wurden nur bereits vorbehandelte Patienten eingeschlossen. Sind auch Untersuchungen an therapie-naiven Patienten geplant? Letzter Punkt, der für mich von Interesse wäre: Die EMA verlangt zusätzlich zur Studie 3001 auch ein Register, um die unerwünschten Ereignisse weiter zu beobachten. Wann werden entsprechende Daten erwartet? Das ist relativ für die Frage Befristung usw. usf. wichtig. Das sind aber nur zwei, drei Punkte, die Sie selbstverständlich nicht einschränken sollen. Ich würde jetzt dem pU die Möglichkeit geben. – Wer macht das? – Frau Dr. Averwenser, bitte schön.

Frau Dr. Averwenser (CSL Behring): Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Gelegenheit, hier heute Stellung nehmen zu dürfen.

Ich möchte zunächst kurz das Team vorstellen. Zu meiner Rechten sitzt Herr Dr. Wittenberg. Er ist Arzt und ist Ansprechpartner für die medizinisch-wissenschaftlichen Fragestellungen und zu unseren klinischen Studien. Herr Schuster zu meiner Linken ist Gesundheitsökonom, er hat die Erstellung des Dossiers koordiniert und beantwortet Fragen zum Dossier. Ganz links ist Herr Wilke. Er ist Versorgungsökonom und wird die versorgungsrelevanten Fragestellungen im Kontext mit der Hämophilie beantworten. Mein Name ist Elisabeth Averwenser, ich vertrete die Geschäftsführung.

Mein Team und ich möchten Ihnen heute Folgendes vermitteln: Lonoctocog alfa bietet erstens ein hervorragendes Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil, ermöglicht zweitens eine verbesserte individualisierte Therapie ohne erhöhten Faktorverbrauch bei verlängertem Injektionsintervall und ist drittens eine patientenorientierte und ressourcenschonende Behandlungsoption.

Ganz kurz zum Hintergrund: Die Hämophilie A ist bis heute nicht heilbar. Die Therapie besteht darin, den fehlenden endogenen Faktor VIII lebenslang zu substituieren und über dem kritischen Spiegel von 1 Prozent zu halten. Das oberste Ziel der Behandlung ist die Vermeidung von Blutungen, insbesondere von spontanen Blutungen und Mikroblutungen, die zu relevanten Schäden führen können. Der individuell auf den Patienten abgestimmten Therapiezielführung kommt dabei eine entscheidende und besondere Bedeutung zu.

Lonoctocog alfa ist ein neuer rekombinanter einkettiger Faktor VIII. Er ist zugelassen für die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A. Lonoctocog alfa besitzt eine einkettige Struktur und weist dadurch eine höhere Stabilität auf. Diese einkettige Struktur ermöglicht zudem eine erhöhte Bindung an den Von-Willebrand-Faktor. Das trägt dazu bei, dass die pharmakokinetischen Parameter besser sind, ohne dass wie bei anderen halbwertzeitverlängernden Präparaten Zusatzstoffe mit dem Molekül verbunden sind.

Jetzt möchte ich auf die erste wichtige Eigenschaft von Lonoctocog alfa zu sprechen kommen, die Wirksamkeit und die Sicherheit. In den Zulassungsstudien konnte für Lonoctocog alfa gezeigt werden, dass es im Vergleich zu herkömmlichen Faktor-VIII-Präparaten eine verlängerte Verfügbarkeit im Blut besitzt und der Talspiegel des Faktors für vier bis fünf Tage über dem wichtigen Schwellenwert von 1 Prozent gehalten werden kann. Insbesondere in den ersten 48 Stunden hatten die Patienten höhere Faktor-VIII-Spiegel und somit einen besseren Schutz vor Blutungen. Das spiegelt sich eindrucksvoll in den niedrigen Blutungsraten wider, die bei den mit Lonoctocog alfa behandelten Patienten gemessen wurden. Die annualisierte Spontanblutungsrate lag sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern in allen Prophylaxeregimen im Median bei Null.

Die Reduktion von Blutungen ist gerade im Hinblick auf die wesentlichen Therapieziele in der Hämophilie A hervorzuheben. Grundsätzlich bedeutet eine niedrige Blutungsrate, dass Folgeschäden und deren Konsequenzen wie Gelenkveränderungen, stationäre Aufenthalte, Anschlussbehandlungen oder Reha-Maßnahmen aufgrund von Gelenk-, Muskel- oder Hirnblutungen für die Patienten, aber natürlich auch für die Kostenträger vermieden werden können.

Als zweite Eigenschaft möchte ich gerne hervorheben, dass Lonoctocog alfa eine sichere, flexible und individuelle Therapie ohne erhöhten Faktorverbrauch bei verlängertem Injektionsintervall bietet. Das konnten wir in dem bis heute umfangreichsten Zulassungsstudienprogramm der Hämophilie A an insgesamt 256 Patienten und circa 19.500 Expositionstagen zeigen.

Die verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften und die hohe Sicherheit von Lonoctocog alfa ermöglichen flexiblere Dosierungsintervalle. Deshalb konnten im Rahmen der klinischen Prüfung viele Patienten auf ein längeres Injektionsintervall umgestellt werden. So konnte im Verlauf der Studie der Anteil der Kinder auf einem Prophylaxeregime mit zwei Injektionen pro Woche mehr als verdoppelt werden. Bei den Erwachsenen konnte der Anteil

mit zwei Injektionen pro Woche nahezu verdreifacht werden. Am Ende der Studie waren knapp 50 Prozent der Patienten auf dem zweimal wöchentlichen Therapieregime.

Jetzt möchte ich auf die dritte Eigenschaft zu sprechen kommen, den Faktorverbrauch. Dieser konnte in der Studie bei zweimal wöchentlicher Gabe im Vergleich zu der dreimal wöchentlichen Gabe sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen erheblich gesenkt werden. Dies ist nicht nur für Patienten, sondern auch für die gesetzlichen Krankenversicherungen relevant. Zusätzlich bieten längere Injektionsintervalle weitere Vorteile für die Patienten. Intravenöse Injektionen werden insbesondere von Kindern oftmals als sehr schmerzhaft empfunden und sind für Kinder, aber auch für die Eltern, die die Injektion durchführen müssen, gleichermaßen belastend. So ermöglichen höhere Faktorspiegel und/oder längere Injektionsintervalle dem Arzt, besser auf den individuellen Charakter der Erkrankung und die Bedürfnisse des Patienten hinsichtlich der Lebensführung einzugehen.

Zusammengefasst bietet Lonoctocog alfa das Potenzial zu einer Verbesserung der patientenindividuellen Therapie durch verbesserte Talspiegel. Das konnte im Studienprogramm für Lonoctocog alfa überzeugend gezeigt werden.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. – Wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Averwesser. – Ich schaue in die Runde. Fragen? Wer möchte? – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Auch ich danke für die einleitenden Worte. Das ist ja nicht das erste Verfahren zum Thema Hämophilie und es ist auch nicht das erste Verfahren, in dem keine vergleichenden Studien vorgelegt worden sind. Es ist allerdings, glaube ich, das erste Verfahren, wo noch nicht einmal der Versuch unternommen worden ist, überhaupt einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu unternehmen. Sie haben keine direkt vergleichenden Studien ermittelt, und Sie haben dann lediglich Ihre eigenen Studien dargestellt, ohne zu versuchen, die Ergebnisse der Studien zu den Vergleichstherapien darzustellen. In dem Zusammenhang meine Frage, weil ich das in Ihrer Stellungnahme nicht verstehe: Ihre Stellungnahme besteht ja hauptsächlich daraus, dass Sie noch einmal Ihre theoretischen Überlegungen zum eventuellen Vorteil wiederholen, aber das nicht basierend auf vergleichenden Studiendaten, und ganz am Ende dann noch einmal auf die Probleme im Dossier zu sprechen kommen restriktive auf das, was wir in der Dossierbewertung vermerkt haben. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass Ihre Recherche, Ihre Einschlusskriterien, darauf angelegt waren, jegliche Studien, auch einarmige, mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu identifizieren. Drei Sätze später schreiben Sie, dass Sie keine Recherche zu Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt haben. Wenn man sich Ihre Recherchestrategie anschaut, dann sind auch entsprechende Suchbegriffe für die Vergleichstherapie gar nicht enthalten. Können Sie diesen Widerspruch einmal für mich auflösen?

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

Herr Dr. Schuster (CSL Behring): Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrter Herr Kaiser. Wir haben ja bereits ein Dossier eingereicht, in dem wir die einzige methodische Möglichkeit genutzt haben, nämlich den naiven historischen Vergleich, um uns ins Verhältnis zu Vergleichspräparaten zu setzen. Das war nicht erfolgreich. Deswegen haben wir jetzt, da wir uns wieder in derselben Situation befanden – – Es gibt so gut wie keine vergleichenden Studien in der Hämophilie. Daher ist ein adjustierter historischer Vergleich methodisch nicht

möglich. Deswegen sind wir einfach so vorgegangen. Wir haben zu unseren Arzneimittelstudien gesucht. Wir konnten keine Studien finden, also keine vergleichenden Studien, keine RCTs, beides. Deswegen haben wir auch nicht nach Studien zu unseren Vergleichspräparaten gesucht, weil ein indirekter Vergleich nicht mehr beabsichtigt war, weil ein adjustierter indirekter Vergleich aus methodischen Gründen unmöglich und ein naiver nicht gefordert war. Wir haben uns hier daran orientiert, – ich zitiere –: „eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel immer durchgeführt werden“. Das war bei uns nicht möglich; es gab keine.

„Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT, nichtrandomisierte vergleichende Studien sowie weitere Untersuchungen, muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird“. Das war in dem Dossier nicht unsere Strategie, weil wir nicht vergleichbar arbeiten konnten. Die einzige Möglichkeit, vergleichend zu arbeiten, wäre der naive historische Vergleich gewesen, und der wurde beim letzten Mal nicht akzeptiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage?

Herr Dr. Kaiser: Gut. Dann stelle ich erst einmal fest, dass Ihre Aussage in Ihrer Stellungnahme – das kann ich gerne einmal vorlesen – dass Ihre „Selektion danach offen angelegt war, dass sich jegliche vergleichenden, aber auch einarmige Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ ... gefunden hätten, falsch ist; denn das haben Sie ja jetzt selber dargestellt, dass Sie das schlicht und einfach nicht gemacht haben.

Zu dem historischen Vergleich: Es gibt ja Beispiele, wo auf Basis des historischen Vergleichs, des Vergleichs aus einzelnen Armen verschiedener Studien, hier auch Ergebnisse abgeleitet worden sind. Dass das bei Ihnen nicht geklappt hat, mag vielleicht daran gelegen haben, wie Sie den historischen Vergleich damals durchgeführt hatten. Das muss man dann eben besser machen.

Sie haben eben die Dossievorlagen zitiert. Wenn ich die Dossievorlagen aus dem Verfahren zu Simoctocog auch noch einmal zitieren darf: Tragende Gründe des G-BA. Gemäß den Anforderungen an das Dossier sind vom Unternehmer alle verfügbaren Ergebnisse für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu übermitteln. Das gilt auch dann, wenn es um weitere Untersuchungen, also einarmige Studien, geht. Dann haben Sie eben eine bibliografische Recherche und eben auch eine Studienregisterrecherche durchzuführen. Man kann einfach nur feststellen: Sie haben die Dossievorlagen nicht beachtet, Sie haben sich eben nur Ihrem eigenen Arzneimittel gewidmet. Hier geht es um einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sie haben also weder die Dossievorlagen an der Stelle befolgt noch gibt das, was Sie in der Stellungnahme beschreiben, wider, was Sie tatsächlich gemacht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schuster.

Herr Dr. Schuster (CSL Behring): Dem würde ich widersprechen. Eine RCT, die gegen unser Arzneimittel vergleicht, hätten wir auch gefunden, wenn wir nur nach unserem Arzneimittel suchen. Das ist das Erste. Das Zweite ist: Unsere Studie hatte ja nun einmal keinen Vergleichsarm. Deswegen war ein adjustierter historischer Vergleich, wie uns mehrere habilitierte Gesundheitsökonominnen bestätigt haben, methodisch nicht möglich. Es liegt ja auf der

Hand, dass es nicht möglich ist, weil ich ja eben keinen Arm habe, den ich als Komparator für den indirekten Vergleich verwenden kann.

Herr Dr. Kaiser: Von mir eine letzte abschließende Bemerkung: Man braucht keine Habilitation, um festzustellen, dass Ihre Recherche nicht auf die Vergleichstherapie ausgelegt war.

Herr Dr. Schuster (CSL Behring): Das habe ich auch nicht gesagt. Ich habe gesagt, dass wir mit unserer Recherche nach unserem eigenen Arzneimittel ein RCT zu unserem Arzneimittel und einer Vergleichstherapie gefunden hatten. So weit war unsere Recherche schon angelegt.

Herr Dr. Kaiser: Dann bleibt es eben dabei, dass das, was Sie in der Stellungnahme schreiben, falsch ist, nämlich, dass Sie auch einarmige Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert hätten. Das steht in Ihrer Stellungnahme. Das ist falsch. – Das ist falsch!

Herr Dr. Schuster (CSL Behring): Gut. Diese einarmigen Studien hätten uns aber in jedem Fall nichts genutzt, weil wir auch mit denen keinen adjustierten historischen Vergleich hätten machen können.

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

Frau Dr. Müller: Ich glaube, das hat sich erübrigt. Vielen Dank.

Herr Müller: Wie ist es mit den ganzen Fragen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das wollte ich jetzt gerade machen, weil ich im Moment keine Wortmeldungen habe. – Ist eine vergleichende Studie gegenüber der zVT geplant oder bleibt es jetzt bei dem derzeitigen Stand? Wie sieht es mit der EMA zusätzlich zum Register 3001 aus? Wann werden entsprechende Daten erwartet? Ist so ein Register aufgelegt? Wie ist die Datenlage zu Überempfindlichkeitsreaktionen, und was ist zur Entwicklung von Inhibitoren zu sagen? Das waren die drei Fragen, die ich am Anfang gestellt hatte. – Wer möchte dazu etwas sagen? Herr Wittenberg, bitte.

Herr Dr. Wittenberg (CSL Behring): Wir haben nach den beiden Zulassungsstudien, die Ihnen vorliegen, eine weitere Studie aufgesetzt. Das ist die sogenannte Extensionsstudie. Zur Extension-Studie liegen auch schon Ergebnisse vor. Die müssten dem G-BA vorliegen, weil sie auch der EMA vorliegen. Die Extension-Studie schließt nunmehr auch therapienaive Patienten in einer recht hohen Zahl ein. Die Studie wird vermutlich im Jahr 2022 berichtet werden. Warum so lange? – Wir haben uns vorgenommen, alle Patienten über einen längeren Zeitraum zu beobachten. Da wird es bei den vorher nicht behandelten Patienten eine Zeitdauer von vier Jahren geben. Der Abschluss der Studie hängt also sehr stark von der Rekrutierung ab, da wir uns da doch sehr ambitionierte Ziele gesetzt haben. Wie gesagt, das wird vermutlich im Jahr 2022 berichtet werden.

Es gibt eine Sicherheitszwischenauswertung, zu der es auch einen Report gibt, der auch veröffentlicht bzw. an die EMA weitergereicht wurde. In diesem Report hat sich gezeigt, dass die Patienten, die aus den beiden Zulassungsstudien in die Extension-Studie übernommen wurden, bisher keine Hemmkörper gezeigt haben, um Ihre Frage zu beantworten. Wir haben mittlerweile naive Patienten eingestellt, und in der Tat hat es dabei Hemmkörper gegeben. Das wurde auch berichtet. Darüber haben wir unsere Ärzte, die an den Studien teilnehmen

bzw. Ärzte, die in Deutschland Hämophilie behandeln, informiert. Über das Verhältnis kann man heute keine Aussage machen, weil bisher zu wenige Patienten eingeschlossen wurden.

Die Frage, ob es eine vergleichende interventionelle Studie geben wird, muss ich verneinen. Es wird keine vergleichende interventionelle Studie geben. Aber es wird eine sogenannte Real-Life-Studie geben, in der natürlich dann auch Patienten von anderen Mitbewerbern mitaufgenommen werden, und es wird das Register geben. Es gibt ja auch offizielle Register – dazu kann Kollege Wilke vielleicht referieren –, in denen vergleichende Daten über Langzeiteffekte aufgenommen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage, Herr Müller. Dann Ergänzungen, Herr Wilke.

Herr Müller: Noch eine Rückfrage. Liegt dieses Safety-Report-Papier dem Dossier in der 05 bei, wenn Sie sagen, dass Sie das bei der EMA eingereicht haben? Und können Sie noch ein bisschen präzisieren, in welcher Größenordnung im Verhältnis zu der Anzahl der therapienaiven Patienten sich Hemmkörper gezeigt haben?

Herr Dr. Wittenberg (CSL Behring): Soweit ich weiß, müsste das dem Dossier beiliegen. Zur Größenordnung: Wir haben, soweit ich informiert bin, im Moment zehn nicht vorbehandelte Patienten in die Extensionsstudie aufgenommen. Davon sind bei drei Patienten Hemmkörper aufgetreten. Das entspricht dem Durchschnitt anderer Therapieformen oder anderer rekombinanter Faktoren. Wobei man bei zehn Patienten allerdings sicherlich keine vernünftige Aussage darüber machen kann, ob das jetzt ein erhöhtes Auftreten ist oder ob es ein normales Auftreten ist. Es ist eher ein zufälliges Auftreten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wilke. Ergänzungen zu den Registern? Dann Frau Teupen.

Herr Dr. Wilke (CSL Behring): Danke, Herr Professor. – Zum Thema Register haben wir uns natürlich auch Gedanken gemacht. Es gab ja jetzt auch jüngst die Neuentwicklung, dass das bestehende Hämophilie-Register, das am PEI-Institut aufgehängt ist, jetzt noch einmal im Gesetz unter diesem Blut- und Transfusionsgesetz eine stärkere Gewichtung bekommen hat. Bisher hat das Hämophilie-Register nicht zu richtig qualitativ hochwertigen Ergebnissen geführt. Das hatte einige Ursachen. Jetzt verspricht man sich natürlich sehr viel mehr vom Rekrutierungsstatus, vom Einschluss. Lange Rede, kurzer Sinn: Ich weiß nicht, ob es wirklich Sinn macht, wenn jetzt jede Firma noch ein kleines Extra-Register aufmacht oder man sich lieber darauf konzentriert, dieses bestehende Hämophilie-Register tatsächlich mit Leben zu füllen. Das zu unterstützen, sind wir natürlich absolut bereit, wann immer wir können. Ich glaube, ein nationales Register macht hier sehr viel mehr Sinn, in Anlehnung, wenn man sich zum Beispiel an das Rheuma-Register erinnert. Mir fällt jetzt der Name nicht ein. Aber es ist ja auch ein sehr großes Therapie-Schemata-Register, ein Versorgungs-Realitäts-Register, Medikamenten-Register usw.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das heißt also, um es konkret zu machen, die von der EMA verlangte Einrichtung eines Registers ist jetzt, bezogen auf diesen Wirkstoff, hier vom pharmazeutischen Unternehmer nicht ins Werk gesetzt worden, sondern Sie sagen, wir hängen uns dort in irgendeiner Form durch aktive Unterstützung an das im Blut- und Gewebegesetz verfeinerte Hämophilie-Register dran und sind bereit, das zu unterstützen. Das heißt,

Sie können nicht sagen, wann dazu Daten kommen, weil die Frage ja war: Wann sind Daten zu erwarten, die die EMA über dieses Register dann haben wollte.

Herr Dr. Wilke (CSL Behring): Ich glaube, dass der EMA zu dem Zeitpunkt, als sie das als Kriterium besprochen hat, die Situation, dass dieses Register noch einmal strenger aufgehängt wird, gar nicht bewusst war. Hätte man das vielleicht adressiert, gäbe es mit Sicherheit auch über die EMA die Möglichkeit zu sagen: Okay, dann unterstützt dieses Register im Aufbau oder im Studien-Setting oder, oder, oder; dazu gibt es ja viele Möglichkeiten. Ich persönlich würde im Moment zunächst einmal gucken, was mehr Sinn macht: ein kleines Register, das jede Firma selber macht und eben auch nur eine kleine Stichprobe damit erreichen kann oder ob nicht ein nationales Hämophilie-Register, was vernünftig läuft, sehr viel mehr Sinn macht.

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

Herr Dr. Wittenberg (CSL Behring): Ich möchte noch erwähnen, dass wir im Moment eine Anwendungsbeobachtung planen bzw. schon im Stadium der Implementierung sind. Ich gehe einmal davon aus, dass wir damit Ende des Jahres oder Anfang nächsten Jahres beginnen werden. In diese Beobachtung werden auch andere Arzneimittel mit eingeschlossen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt als Fragesteller Frau Teupen und Frau Müller. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Ich glaube, jetzt sind wir etwas verwirrt. Es gibt dann also im Prinzip das Register und dann noch diese Anwendungsbeobachtungsstudienliste des Herstellers? Vielleicht noch eine Frage. Gibt es noch andere Endpunkte, die Sie dort erheben werden? Blutungen oder Morbiditätsendpunkte? Das ist dann natürlich in diesem Konstrukt nicht ganz einfach auszuwerten. Erheben Sie noch weitere über das Register hinaus?

Herr Dr. Wittenberg (CSL Behring): Der wichtigste zusätzliche Endpunkt in dieser Anwendungsbeobachtung oder dieser Real-World-Studie werden Quality-of-Life-Parameter sein. Wir hatten in der Zulassungsstudie ganz bewusst darauf verzichtet, Quality-of-Life-Parameter zu erheben, weil wir uns dazu natürlich mit den Experten abgesprochen haben. Es gibt, wie Sie wissen, verschiedene Möglichkeiten, Quality of Life zu erheben, einmal mit generischen Instrumenten, zum anderen natürlich auch mit krankheitsspezifischen Instrumenten. Diese generischen Instrumente, die uns die Möglichkeit gegeben hätten, in einem kürzeren Beobachtungszeitraum Daten zu erheben, sind nicht alleine unserer Ansicht nach, sondern auch der von uns zu Rate gezogenen Experten, nicht geeignet, im Rahmen der Hämophilie vernünftige Daten zu liefern. Wir werden in unserer Studie disease-spezifische, also krankheitsspezifische Instrumente anwenden. Diese Instrumente, wenn sie richtig angewandt werden, bedürfen einer Beobachtungsdauer von einem Jahr. Bei den Zulassungsstudien war das nur für einen Teil der Patienten gegeben. Deswegen hatten wir damals darauf verzichtet, werden das aber in der nächsten Studie nachholen.

Die zweite Frage nach zusätzlichen Parametern kann ich auch damit beantworten, dass wir uns in der Extensionsstudie noch einmal chirurgisches Patientengut anschauen werden, dass wir auch noch einmal einen On-Demand-Arm haben werden, also auch die Wirksamkeit bei stattgehabter Blutung untersuchen werden. Aber der mit Abstand größte Teil der Patienten werden hier die vorher nicht behandelten Patienten sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller. Dann Herr Kaiser.

Frau Dr. Müller: Eine Frage hat sich, glaube ich, schon geklärt. Wenn Sie es vielleicht noch kurz bestätigen könnten. Diese sogenannte Real-Life-Studie, in der auch Therapiealternativen möglich sind, wie Sie es gerade genannt haben, ist eine Anwendungsbeobachtung? Dazu gibt es keine Vorgabe über Studienmedikation usw.?

Herr Dr. Wittenberg (CSL Behring): Nein.

Frau Dr. Müller: Das hat sich jetzt schon geklärt. Das Zweite: Sie haben ja eben schon gesagt, Sie hätten dann in der Extensionsstudie auch einen Schwerpunkt auf therapienaive Patienten gelegt. Es kam kurz zur Sprache, dass bei drei von zehn bisher ausgewerteten therapienaiven Patienten Hemmkörper festgestellt wurden. Wann sind dazu neue Ergebnisse zu erwarten? Wie gesagt: Drei von zehn Patienten kann Zufall sein, kann nicht Zufall sein. Man weiß es nicht. Gibt es Zeitpunkte, wann Sie dazu weitere Auswertungen planen?

Herr Dr. Wittenberg (CSL Behring): Diese Frage beantworte ich gerne. Bezüglich der Wirksamkeit ist es nicht geplant, eine Zwischenauswertung zu machen. Sollten natürlich übermäßig viele Hemmkörper auftreten, das bedeutet, sollte es also sicherheitsrelevante Ergebnisse geben, wird es natürlich eine vorzeitige Auswertung oder einen vorzeitigen Bericht darüber geben. Wie bei jeder Studie, gibt es auch bei dieser Studie ein Safety-Committee, das über diese Dinge wacht.

Frau Dr. Müller: Eine kurze Zwischenfrage. Aber eine geplante Zwischenauswertung gibt es nicht? Das wird sozusagen beobachtet?

Herr Dr. Wittenberg (CSL Behring): Das ist völlig korrekt.

Frau Dr. Müller: Normalerweise entscheidet ja das Safety-Committee, außer bei außergewöhnlichen Ereignissen eigentlich auf der Basis von Zwischenauswertungen; so ist mir das zumindest bekannt.

Herr Dr. Wittenberg (CSL Behring): Es ist ja eine offene Studie. Die Ergebnisse sind zu beobachten. Es wird keine offizielle Zwischenauswertung geben, indem man halt eine Statistik über diese Dinge macht. Natürlich werden sicherheitsrelevante Parameter laufend beobachtet, und bei dieser Beobachtung wird natürlich von Fall zu Fall entschieden, wie wir das ja jetzt auch schon gemacht haben, dass wir unsere Ärzte informiert haben, dass es zum Auftreten von Hemmkörpern gekommen ist. So wird es auch in Zukunft sein. Wenn – ich sage es jetzt einmal flapsig – etwas anbrennt, wird das natürlich Konsequenzen haben. Aber eine Sicherheitsauswertung nach den primären Studienparametern wird es erst am Ende der Studie geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Beantwortet das Ihre Frage? – Ich habe noch eine Zwischenfrage, bevor ich Herrn Kaiser wieder das Wort gebe. Sie haben eben gesagt, dass Sie sich jetzt auch verstärkt Lebensqualitätsdaten zuwenden. Da sind wir bei dem, was Herr Dr. Brackmann gesagt hat; denn einer der Punkte, die die Lebensqualität und natürlich auch die Compliance der Patienten erhöhen können, ist die verringerte Applikationshäufigkeit. Das ist etwas, was Sie in Ihrer Stellungnahme hervorgehoben haben. Das ist ein Punkt – ich sage dies deshalb, weil DGHO und GTH heute nicht vertreten sind –, der von diesen beiden Stel-

lungnehmern auch in den Fokus gerückt wurde. Sie haben gesagt, die Wirksamkeit liegt im Bereich anderer Faktor-VIII-Präparate. Der entscheidende Vorteil ist die möglicherweise geringere Applikationshäufigkeit, die Halbwertszeit ist geringfügig verlängert, was bei etwa einem Drittel der Patienten in einer Prophylaxe-Studie für eine seltene Dosierung genutzt werden konnte. Die DGHO und GTH sagen, das müsste natürlich auch noch einmal ein Stück weit validiert werden, wenn es darum geht, Lebensqualitätsdaten belastbar zu erheben, damit man in einer wissenschaftlich sauberen Art und Weise darstellen kann, ob und in welchen Kohorten hier entsprechende Reduktionen möglich sind. Deshalb meine Frage: Wie sieht das aus? Ist das ein Punkt, der bei der Erhebung der Lebensqualitätsdaten, die Sie eben adressiert haben, noch wissenschaftlich untermauert wird, damit man hier eine gewisse Systematik hat?

Über einen Vorteil, den die DGHO und GTH gesehen hatten, haben wir eben schon gesprochen. Es geht darum, dass sie auf der Basis der vorliegenden Daten davon ausgegangen waren, dass in der Zulassungsstudie Hemmkörperbildungen nicht beobachtet worden sind. Aber da haben wir ja jetzt gehört, bei den therapienaiven Patienten haben wir das eben doch, sodass der entscheidende Punkt für die Fachgesellschaft hier war: Wie sieht die Applikationsfrequenz bei Erwachsenen und bei Kindern aus? Sie hatten eben gesagt: Kinder Faktor zwei, Erwachsene Faktor drei. Wird das entsprechend verifiziert? Vielleicht könnte Herr Dr. Brackmann, bevor der pharmazeutische Unternehmer dazu etwas sagt, zwei, drei Takte sagen, weil das ja auch der Schwerpunkt Ihrer Stellungnahme war. Dann pU und dann Herr Kaiser. – Herr Dr. Brackmann, bitte.

Herr Dr. Brackmann (Hämophiliezentrum Universität Bonn): Vielen Dank, Professor Hecken. – Ich denke, bei den halbwertszeitverlängernden Produkten generell muss man im Auge behalten, dass wir damit im Grunde genommen die Chance haben, den Patienten so zu behandeln, dass wir unsere Crux, die wir auch heute noch haben, nämlich, dass immer wieder Gelenkblutungen auftreten werden mit ihren Folgen, die ich ausführlich beschrieben habe, verhindern können oder zu einem sehr viel größeren Teil verhindern können. Wenn wir sie in der gleichen Dosierungsanwendung und Häufigkeit verwenden, haben wir einen höheren sogenannten Trough-Level, also einen höheren geringeren Spiegel; das heißt, der niedrigste Spiegel ist für uns der entscheidende Punkt. Da ist entscheidend, dass wir das mit halbwertszeitverlängernden Produkten verbessern können. Das ist natürlich ein großer Vorteil dieser Produkte. Deswegen sehe ich eindeutig bei der Gesamtheit dieser halbwertszeitverlängernden Produkte den Zusatznutzen. Aber im Besondern sehe ich ihn auch, weil es erforderlich ist, dass wir eine gewisse Palette an diesen Produkten haben, denn wir wissen alle noch nicht, was Langzeitwirkungen bei diesen Produkten in Bezug auf spätere Nachteile bedeuten, die dann durch die Veränderungen, die dort vorgenommen wurden, seien es nur Pegylierung und andere Dinge, vielleicht dann doch einmal auftreten. Deswegen ist es wichtig, dass wir eine gewisse Anzahl dieser Produkte haben und beobachten können. Auch das ist für mich noch ein weiterer Zusatznutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Brackmann. – Jetzt noch einmal zu der Frage: Gibt es bei diesen Lebensqualitätserhebungen auch statistisch verifizierbare oder verifizierbarere Erhebungen?

Herr Dr. Wittenberg (CSL Behring): Ich bin selbst in die Planung der Studie involviert. Wir werden natürlich in der nächsten Studie genau auf diese Dinge achten, ganz einfach, weil wir

überzeugt sind, dass wir damit für den Patienten einen Zusatznutzen schaffen; nur, wenn wir den sauber nachweisen, wird uns auch die Möglichkeit gegeben, das für den Patienten zu verwirklichen. Damit ist dieser Teil der Frage beantwortet.

Vielleicht kurz noch ein Wort dazu. Sie hatten auch gefragt, wie denn die Anteile der Patienten auf welchen Therapieregimes waren, wenn ich das richtig verstanden habe. Es war so, dass wir über 55 Prozent der Kinder auf eine zweimal wöchentliche Applikation setzen konnten bzw. die untersuchenden Ärzte. Bemerkenswert dabei ist, dass wir bei unserer Studie ganz bewusst ein offenes Design gewählt hatten, offen in dem Sinne, dass dem Investigator, dem untersuchenden Arzt, überlassen war, welche Therapiefrequenz er anwendet und auch welche Dosierung.

Lassen Sie mich noch kurz auf die Zahlen der Erwachsenenstudie zurückkommen. Bei der Erwachsenenstudie hatten wir etwas weniger Patienten auf einer zweimal wöchentlichen Gabe. Es waren 46 Prozent insgesamt. Bei dem Gesamtstudienprogramm waren rund 50 Prozent aller Patienten auf der zweimal wöchentlichen Therapie. Was hier ganz wichtig ist: Wenn Sie sich die medianen Faktorverbräuche anschauen, war es so, dass wir bei der dreimal wöchentlichen Gabe im Median dreimal 30 internationale Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht gegeben haben. Damit hatten wir einen medianen Wochenverbrauch von 90 internationalen Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht. Bei den Patienten, die zweimal wöchentlich behandelt wurden, haben wir nur eine geringfügig höhere Erhöhung der Einzeldosen, nämlich von 30 auf 35 im Median. Das resultiert in einem wöchentlichen Verbrauch von 70 internationalen Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht. Das ist meiner Ansicht nach aus mehreren Gründen bemerkenswert. Erstens haben wir damit nachweisen können, dass die Verringerung der Anwendungsfrequenz nicht zulasten des Verbrauchs geht. Wir haben also hier eine deutliche Verringerung des wöchentlichen Verbrauchs und damit auch des jährlichen Verbrauchs.

Wenn Sie sich dann die Blutungsraten anschauen, stellen Sie fest, dass wir bei den Spontanblutungen bei allen Therapieregimen, egal, ob zweimal oder dreimal die Woche, im Median eine 0,0 haben. Bei den Gesamtblutungsraten liegen wir natürlich etwas höher. Aber bei diesen Spontanblutungsraten – ohne dass wir jetzt eine vergleichende Studie haben, wenn wir nur einmal die Ergebnisse aus der Literatur vergleichen –, liegen wir dabei gut im Schnitt. Dass es bei den Kindern zum Teil etwas höhere Gesamtblutungsraten gibt, die aber mit 4 Prozent immer noch nicht dramatisch sind, hat damit zu tun, dass es bei einem relativ geringen Patientengut natürlich schon dadurch vorkommen kann, dass wir eine Altersstruktur haben, in der viele Kinder eingeschlossen waren, die gerade in dem Alter sind – es gibt dazu auch Untersuchungen –, wo Kinder am verletzlichsten sind. Das ist einmal das Alter, wenn sie gerade anfangen zu gehen. Das ist das Alter, wenn sie in den Kindergarten kommen oder es ist das Alter, wenn sie in die Schule kommen. Da haben sie plötzlich so einen Peak, wo sie besonders häufig Blutungen haben. Wenn Sie jetzt nur ein Patientengut wie bei unseren Populationen haben, die immer noch gering ist, obwohl es die höchste Population war, die jemals in einer Zulassungsstudie eingeschlossen ist, ist diese Zahl meiner Ansicht nach zu vernachlässigen, weil das, was man dem Arzneimittel anlasten kann, durch die Spontanblutungsrate ausgedrückt wird, während die Gesamtblutungsrate doch durch einen hohen Faktor externer Einflüsse beeinflusst wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Kaiser, Herrn Kalnins, Frau Teupen und Frau Müller. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Wir nehmen den letzten Satz auf, und ich komme gleich zu den externen Einflüssen. Genau deswegen brauchen Sie eine vernünftige vergleichende Studie. Ich will eine kurze Anmerkung machen, weil das mit der Extensionsstudie so ein bisschen offen geblieben ist. Der Hersteller selber, also Sie, haben die Studie als laufend ausgeschlossen und die Ergebnisse in Ihrem Dossier zu der Extensionsstudie nicht berichtet. – Das nur dazu. Das müsste ja eigentlich vorliegen. Also, das ist Ihr Ausschlussgrund, jetzt einmal unabhängig davon, ob diese Ergebnisse relevant oder nicht relevant sind. Wenn ich das jetzt für mich zusammenfassend betrachte, die Äußerungen, die Herr Schuster zum Dossier hatte und was möglich oder was nicht möglich ist und auch nicht durchgeführt worden ist und Ihre Äußerungen dazu, was für eine Art von Studien Sie jetzt durchführen und mir auch die Stellungnahmen beispielsweise von der DGHO anschau, die nicht zum ersten Mal wie alle anderen auch hier in dem Gremium und auch der G-BA in seinen Feststellungen, gesagt hat, Lebensqualität und Blutungen wären sinnvolle Endpunkte für eine randomisierte kontrollierte Studie. Jetzt planen Sie Anwendungsbeobachtungen, eine offene Studie, offene Anwendungsbeobachtungen, um Lebensqualität zu untersuchen. Da ist allen, die in der Lebensqualitätsforschung sind, bekannt, dass Sie hier so dermaßen große verzerrende Aspekte haben, dass es schwierig sein wird, auf wissenschaftlich solider Grundlage irgendeinen Vor- oder auch Nachteil nachzuweisen; das könnte ja dabei auch herauskommen. Aber auch daraus könnte man keinen Nachteil ableiten. Ich sehe diese Diskrepanz in Ihren Äußerungen. Einerseits sagen Sie im Dossier, bestimmte Sachen kann man nicht machen. Und jetzt führen Sie aber ein Studienprogramm durch, das genau diese Schwächen weiterhin hat. Warum machen Sie das? Warum machen Sie keine randomisierte Studie?

Frau Dr. Awerwaser (CSL Behring): Das kann ich vielleicht beantworten. Ich denke, das ist in einem globalen Unternehmen schwierig. Das ist eine Firmenentscheidung, dass wir jetzt aktuell keine vergleichende Studie machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Das haben wir leider häufiger. – Herr Kalnins, bitte.

Herr Kalnins: Ich habe eine Frage, Herr Wilke, Sie beriefen sich darauf, man könnte auf die Daten des Hämophilie-Registers zurückgreifen. Ich würde sagen, bis jetzt ist doch die Zulieferung der Daten, insbesondere der Einzeldaten, der Behandler zum Hämophilie-Register eher schwach bis völlig unzureichend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wilke.

Herr Wilke (CSL Behring): Danke, Herr Kalnins. Als Versorgungsökonom stimme ich Ihnen völlig zu; das ist ein sehr guter Punkt. Im Moment können wir adäquat nichts Verwertbares aus diesem Hämophilie-Register ableiten, weil einfach die Zulieferung oder die Hereinrekrutierung sehr schlecht ist. Jetzt ist dieses Hämophilie-Register aber in ein neues rechtliches Setting gerückt worden, sodass die Hoffnung da ist, dass es sich jetzt bessert. Jetzt stellt sich mir die Frage: Ist es sinnvoll, dass wir kleine Register aufbauen, um EMA-Anforderungen zu erfüllen, die aber auch nur für eine gewisse Stichprobe Daten zulassen, oder ist es sinnvoller, dass wir alle gemeinsam versuchen, ein nationales Hämophilie-

Register vernünftig aufzubauen, um aus versorgungsökonomischer Sicht tatsächlich dann über die gesamte Population Aussagen zutreffen zu lassen. Ich hatte vorhin das RABBIT-Register von der Rheumatologie zitiert. Ich finde, das ist so ein bisschen ein Modell-Register. Sie haben eine neutrale Industriebeteiligung. Dieses Register wird benutzt, um Versorgungsaspekte abzuleiten, Real-Life-Daten abzuleiten. Die Industrien können dort ihre Sicherheitsstudien machen, es gibt eine eigene Biologika-Auswertung und, und, und. Ich finde, das ist ein bisschen ein Vorzeige-Register, und so würde ich mir das auch für unser Hämophilie-Register wünschen.

Natürlich werden wir in Gespräche mit der EMA gehen und wir werden auch in Gespräche mit dem PEI gehen. Aber verstehen Sie meinen Punkt. Es ist jetzt so für mich die Frage: Soll jeder so ein kleines Teil aufbauen, wo man eben nur einen winzigen Aspekt kriegt und seine Auflagen erfüllt, oder ist es sinnvoller, dass wir zusammen dieses nationale Hämophilie-Register vernünftig aufbauen? Und jetzt haben wir diesen neuen Rechtshintergrund, der das auch ein bisschen mehr strammzieht. Das wäre jetzt zu diskutieren. Also, was ich ganz klar sagen will: Wir wollen uns vor keinerlei Auflagen drücken. Wir haben auch diese Auflagen zu erfüllen. Die Frage ist: Wo macht es jetzt tatsächlich aus der versorgungsökonomischen Sicht, auch aus der Patientenperspektive, mehr Sinn, große Daten, große Einblicke oder kleine Daten, kleine Einblicke zu generieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie wollten ergänzen, Herr Wittenberg?

Herr Dr. Wittenberg (CSL Behring): Ich wollte nur ergänzen. Herr Wilke hat vollkommen Recht in dem, was er sagt; es wäre sinnvoll, wenn wir ein zentrales Register hätten, in das alle Patienten eingeschlossen würden. Dann bekämen wir auch Antworten auf Fragen, die uns bisher fehlen. Was ich nur noch ergänzen möchte, ist, dass wir natürlich den Anforderungen der EMA genügen und dieses Register aufsetzen werden, wenn wir feststellen müssen, dass dieses nationale gesetzlich vorgeschriebene Register nicht die Anforderungen der EMA gegenüber der Firma CSL Behring erfüllt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der von Herrn Wilke angesprochene geänderte und straffer gezogene Rechtsrahmen ist ja hübsch, den haben wir jetzt im Blut- und Gewebegesetz beschlossen. Nur kennen wir ja alle die Schwierigkeiten, die dann mit solchen Aufbauprozessen verbunden sind. Deshalb wage ich einmal die Prognose, weil die EMA relativ aktuell sehen wollte, wie die Entwicklung bei unerwünschten Ereignissen ist, dass das eine Große ganze Tolle, möglicherweise auf der Zeitschiene viel zu lange dauert, um daraus dann konkret bezogen auf diesen Wirkstoff hier Schlussfolgerungen ziehen zu können. Deshalb ist meine Hoffnung da relativ gebremst, denn das ist ja eine Leidensgeschichte, die wir erlebt haben. Der Gesetzgeber hat da jetzt ein bisschen weiße Salbe draufgemacht und ein Pflasterchen darüber geklebt, um das ein bisschen strammer zu ziehen. Aber ob die weiße Salbe jetzt hilft, ist eine völlig andere Frage. Aber da steht dann die Aussage, wenn die EMA sagt, es gibt keine Ersetzung, dann würden Sie das dann entsprechend tun. – Dann habe ich jetzt Frau Teupen, Frau Müller und Herrn Müller.

Frau Teupen: Ich ziehe meine Frage zurück. Das hat sich erledigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Müller und dann Herr Müller.

Frau Dr. Müller: Ich hätte noch eine kurze Frage zu dem, was Sie, Herr Dr. Brackmann, gerade angeführt haben. Da ging es um die verlängerte Halbwertszeit, die auch Grund für die seltenere oder niedrigere Applikationsfrequenz ist. Sie hatten aber noch etwas anderes angesprochen. Sie haben ja einen pharmakokinetischen Parameter angeführt. Sie haben gesagt, dass es durch den höheren Trough potenziell weniger Blutungen geben würde, wenn ich das richtig verstanden habe. Weil einfach sozusagen der Basislevel – – Jetzt hat aber gleichzeitig Herr Dr. Wittenberg berichtet, dass doch eher verstärkt – minimal haben Sie gesagt –, aber es sind ein wenig mehr Blutungen, immer im Vergleich vermutlich zu dem, was der Therapiestandard wäre. Jetzt bin ich ein bisschen verwirrt und hätte dazu gerne eine Aussage. Das eine ist ja ein theoretisches Konstrukt, wie es aussehen sollte, und das andere ist das, was Sie berichtet haben. Dann wüsste man natürlich sehr gerne: Wie sieht das wirklich aus?

Herr Dr. Wittenberg (CSL Behring): Darf ich darauf direkt antworten?

Frau Dr. Müller: Ja.

Herr Dr. Wittenberg (CSL Behring): Ich glaube, da haben Sie mich jetzt missverstanden. Wir haben bei allen Therapieregimes die Null bei den Spontanblutungen. Wir haben bei den Gesamtblutungsraten vergleichbare Blutungsraten wie bei anderen Präparaten auch, wobei es, wie gesagt, keine vergleichenden Studien gibt. Man kann nur tatsächlich für sich diese Raten vergleichen. Wir haben festgestellt, dass es bei der zweimal wöchentlichen Gabe Unterschiede gibt, die aber, wenn man sie statistisch bewertet, keine signifikanten Unterschiede ergeben. Wir haben keine Erhöhung der Blutungsraten dadurch, dass wir jetzt zweimal wöchentlich dosieren.

Frau Dr. Müller: Ich habe das eben ein bisschen anders verstanden, als Sie davon berichtet haben. Sie haben gesagt, es ist leicht erhöht. Dass das natürlich kein Vergleich ist, ist uns schon klar.

Herr Dr. Wittenberg (CSL Behring): Ich habe mich nur auf die Kinder bezogen gehabt.

Frau Dr. Müller: Ja, genau.

Herr Dr. Wittenberg (CSL Behring): Wir haben bei den Kindern eine Gesamtblutungsrate von 4,1, wenn ich das jetzt richtig in Erinnerung habe. Das ist jetzt gegenüber der Null bei den Spontanblutungsraten natürlich eine Diskrepanz. Aber wenn ich mir Studien von anderen Präparaten anschau, gibt es Präparate, wo bei den Kindern die Blutungsraten noch höher sind. Wobei ich da eindeutig als jemand, der in diese Untersuchungen mit einbezogen war, sagen muss, das hat für mich so keine Relevanz, weil ganz einfach die Patientenpopulationen viel zu gering waren, um einen Bias auszuschließen, der durch äußere Einflüsse, sprich: das Alter, oder andere Einflüsse gewährleistet wird. Wenn man eine Stratifizierung bei diesen Studien vornehmen würde, dann kommen wir auf Strata, die für die verschiedenen Altersgruppen bei drei, vier Patienten liegen würden. Aber ich kann mir nicht vorstellen, dass irgendjemandem geholfen wäre, wenn man diese Strata ausrechnen würde.

Frau Dr. Averwieser (CSL Behring): Darf ich das einmal ergänzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung, Frau Averwieser.

Frau Dr. Awerwaser (CSL Behring): Ich glaube, es ist vielleicht ein Missverständnis. Der Punkt ist eine Spontanblutung und die Gesamtblutungsrate. In der Gesamtblutungsrate sind ja auch zum Beispiel traumatische Blutungen. Das war das, was der Kollege vorhin gesagt hat. Wenn ein Kind im Krabbelalter vermehrt hinfällt, ist das natürlich bei einer traumatischen Blutung nicht darauf zurückzuführen, dass das Präparat hier nicht gewirkt hat, oder wenn ein Kind mit dem Fahrrad stürzt; solche Dinge hat man auch in der Studie. Deswegen müssen wir zwischen der Spontanblutungsrate und der Gesamtblutungsrate unterscheiden, die eben auch die traumatischen Blutungen einschließt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich möchte kurz replizieren. Das ist ja das, was Kinder machen: Fahrradfahren und Hinfallen in einem bestimmten Alter und nicht nur unter bestimmten Präparaten und gerade nach dem, was Sie jetzt ausgeführt haben. Sie haben die ganze Zeit verglichen. Sie haben genau das gemacht, was Sie im Dossier leider nicht gemacht haben, nämlich sie auf andere einarmige Studien bezogen und haben gesagt: mehr, weniger, vergleichbare Größe, diese und jene Einschränkung. Das ist eigentlich das, wenn man keine RCTs und keinen Vergleichsarm hat, was man natürlich gerne diskutiert hätte, jetzt nicht so Pi mal Daumen in der Anhörung, sondern im Dossier; das wäre für uns einfacher gewesen. Dann wäre vielleicht auch das, was Herr Dr. Brackmann eben postuliert hat, immerhin etwas, wo man ein bisschen eine Ahnung hätte, in welche Richtung das gehen könnte. So hilft es eigentlich nicht. Man kann sagen, man weiß gar nichts. Davon gehe ich jetzt aus.

Frau Dr. Awerwaser (CSL Behring): Wir haben die Daten der Studie und können im Prinzip gucken, wie die Ergebnisse in dem Kollektiv, was wir untersucht haben, sind. Da haben wir im gesamten Kollektiv eine Spontanblutungsrate von Null im Median, sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen über alle Therapieregime.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Müller? Jetzt zu dem Hinfallen von Kindern.

Herr Müller: Nein, das will ich jetzt nicht so vertiefen. Ich würde lieber Herrn Dr. Brackmann noch einmal ansprechen. – Vielen Dank für Ihre sehr ausführliche Stellungnahme, die sehr fundiert ist und darauf abhebt, dass die Blutungen eine große Bedeutung haben, Gelenkerstörungen usw. hervorrufen. Jetzt haben Sie ein bisschen zwischen den Spontanblutungen und den Gesamtblutungen fein ziseliert. Ich würde davon ausgehen, dass die Gesamtblutungen letztlich für die Prognose relevant sind; denn es ist ja unerheblich, ob man nun beim Fahrradfahren hinfällt oder ob das eine Spontanblutung macht. Deswegen noch einmal die Nachfrage an Herrn Dr. Brackmann: Wie sehen Sie denn das Verhältnis zur Verringerung der Frequenz der Applikation, die auch gerade bei den Kindern positiv diskutiert wird, zu der eventuellen Gefährdung gerade von Kindern, dass es eben vermehrt zu Blutungen kommen kann? Denn dann muss man abwägen, ob man dem Kind oder den Eltern empfiehlt, seltener zu applizieren oder ob man die Sicherheit erhöhen möchte, dass es dann eben zu solchen Blutungen mit Gelenkdeformitäten kommt.

Herr Dr. Brackmann (Hämophiliezentrum Universität Bonn): Man muss in diesem Zusammenhang vielleicht Kinder, Heranwachsende bis zum Abschluss des Wachstumsalters auf der einen Seite sehen und Erwachsene auf der anderen Seite. Wenn sie erwachsen sind

und haben keine Gelenksveränderungen, dann können Sie sicherlich versuchen, langsam die Dosis vielleicht auf zweimal pro Woche in diesem Falle zu verändern. Aber solange sie in der Wachstumsphase sind, würde ich gerade im Hinblick auf die Möglichkeit der Langzeitveränderungen – – Das sind Prozesse, die sich zur Teil erst nach 20 Jahren, vielleicht auch zehn Jahren schon, deutlich auswirken. Diesen Prozess können wir in Einzelfällen nicht voraussehen. Deswegen ist es so schwer, das andauernd individuell einzustellen, indem man misst usw. Das ist viel zu ungenau. Wir können es also nur, indem wir hier die Chance dieser halbwertzeitverlängernden Produkte, die ja eindeutig den Trough-Level anheben, nutzen, um auf eine Höhe zu kommen, wo die Wahrscheinlichkeit deutlich geringer ist. Wir werden sie damit noch nicht ausschließen. Das ist zu wenig. Das weiß ich. Aber wir schaffen schon einen deutlichen Schritt weiter nach vorne, und das finde ich schon entscheidend.

Wenn ich noch eine Zusatzfrage stellen darf. Die würde ich gerne an Herrn Kaiser stellen. Sie sprechen von randomisierten Studien. Welche Randomisierung stellen Sie sich dabei vor?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt geht das Mikrofon wieder. Wenn mehr als drei Mikrofone hinten angeschaltet sind, können Sie mich hier sabotieren. – Normalerweise stellen wir keine Fragen. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Das ist richtig, eigentlich nicht. Aber das ist hier eine ganz einfache Sache. Selbstverständlich eine randomisierte Studie mit dem neuen Präparat im Vergleich zu dem alten Präparat, zum Beispiel bei Kindern oder Erwachsenen, die eine prophylaktische Behandlung bekommen und dann jeweils eine prophylaktische Behandlung. Das müsste man vergleichen. Denn der behauptete Vorteil ist ja: Ich setze das neue Präparat ein und damit fahre ich jetzt besser als mit dem bisherigen Präparat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Langzeitwirkungen. Aber du bekommst die Blutungsereignisse dann relativ flott auf den Tisch.

Herr Dr. Kaiser: Es gibt doch auch diverse randomisierte kontrollierte Studien in dem Bereich. Wir haben einen Review Report dazu geschrieben. Den habe ich beim letzten Mal auch schon bei Efmoroctocog erwähnt und den habe ich auch bei Simoctocog erwähnt. Es gibt randomisierte Studien. Man kann das durchführen. Nur weil die EMA das nicht fordert, heißt das nicht, man kann es nicht machen. Es ist ja offensichtlich eine unternehmerische Entscheidung, dass die Studien nicht durchgeführt werden. Andere Hersteller führen solche Studien ja durch.

Ich wollte nur noch kurz auf die Halbwertzeit und die Häufigkeit der Injektionen eingehen. Es ist ja nicht so, jetzt einmal unabhängig davon, ob man daraus tatsächlich schon einen Vorteil ableiten könnte; aber selbst, wenn man so argumentieren würde, es ist ja nicht so, dass dieses neue Arzneimittel dasjenige mit der geringsten Applikationsfrequenz ist. Wenn Sie sich Octocog angucken, gibt es bei ADVATE eine etwas häufigere. Wenn Sie sich Kovaltry angucken, ist die Schilderung in der Fachinformation identisch, und wenn Sie sich Efmoroctocog anschauen, dann haben Sie darüber noch eine geringere Applikationsfrequenz. Das ist bei Efmoroctocog beim letzten Mal ganz ausführlich diskutiert worden. Man muss das schlicht und einfach im Interesse der Kinder, der Jugendlichen und der Erwachsenen untersuchen, was dabei herauskommt, und nicht postulieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war nicht die zVT, die Sie gerade erwähnt haben.

Herr Dr. Kaiser: Octocog ist die zVT. Efmoroctocog ist erst einmal eines von mehreren Faktor-VIII-Präparaten, die jetzt neu dazugekommen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ist klar. – Herr Wilke.

Herr Dr. Wilke (CSL Behring): Ich wollte eigentlich nur noch eine Ergänzung zu den Ausführungen von Herrn Dr. Brackmann machen. Er hat in einem Nebensatz einen ganz wichtigen Punkt angesprochen. Wir reden immer über Spontanblutungen und traumatische Blutungen. Diese Mikroblutungen, die er auch in diesem Nebensatz erwähnt hat, finde ich teilweise sogar noch wichtiger, weil a) kaum darstellbar, b) jederzeit vorhanden, auch unbemerkt vom Patienten. Jegliche sportliche Aktivität, jegliche Überdehnung, jedes An-Treppen-Stoßen kann die Grundlage für diese Mikroblutung sein. Da finde ich schon, dass eine valide Annahme getroffen wird. Ich weiß jetzt auch wirklich nicht, Herr Kaiser, ich kann vieles von dem, was Sie sagen, nachvollziehen; aber wie ich das in ein Studien-Setting packen sollte, den Nachweis von Verhinderung von Mikroblutungen, die teilweise vom Patienten nicht einmal selber bemerkt werden, aber doch Konsequenzen haben, das kann ich mir im Moment gar nicht vorstellen. Da muss man einfach mit einer Annahme leben, dass halbwertzeitverlängernde Arzneimittel einen besseren Schutz bieten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Mayer.

Herr Dr. Mayer: Da möchte ich kurz nachfragen. Herr Brackmann, Sie sprechen von dem erhöhten Trough -Level. Ich meine, es ist ja klar, wenn ich häufiger geben muss, dann gebe ich deswegen häufiger, weil mein Trough-Level ansonsten praktisch zu niedrig wäre. Das heißt, ich habe einfach eine kinetische Kurve, die nach unten geht. Entsprechend, wenn ich sozusagen unter einem therapeutischen Bereich, den ich vom Level definieren muss, herkommen würde, muss ich die nächste Injektion geben, damit ich halt praktisch immer über dem therapeutischen Bereich bleibe. Jetzt stellt sich mir die Frage: Ist der absolute Trough-Level immer noch höher, auch wenn ich praktisch diesen therapeutischen Bereich annehme bzw., wer definiert den? Dass ich es im Zweifel für therapeutische Bereiche benutze, würde ich postulieren, dass die anderen Präparate, die sozusagen häufiger gegeben werden müssen, eine erhöhte Blutungsrate eigentlich in Kauf nehmen, wenn sie praktisch nicht noch häufiger gegeben werden würden. Sonst verstehe ich nicht so ganz das Postulat des erhöhten Trough-Levels. Wie gesagt: Es ist klar. Wenn ich es zwei- oder dreimal pro Woche anstatt täglich oder viermal pro Woche gebe, dann muss im Endeffekt der Trough-Level – – Den würde ich ja anstreben. Daraufhin wird entwickelt, ob ich möglicherweise dann mit meiner längeren Halbwertzeit einen definierten Trough-Level einfach erreiche. Oder worauf spielen Sie bezüglich des erhöhten Levels an?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Brackmann.

Herr Dr. Brackmann (Hämophiliezentrum Universität Bonn): Danke schön. – Ein Prozedere werde ich erklären. Wenn Sie ein Kind haben, dass Sie mit 20 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht jeden zweiten Tag subsidieren oder Sie haben eines mit 30, mit 40, dann sind das schon deutliche Unterschiede. In Deutschland haben wir solche Schwankungen. Wir in Bonn haben meistens zwischen 30 und 40 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht und das in der Regel jeden zweiten Tag. Damit liegen wir schon in einem Level, der nicht schlecht ist.

Jetzt mit den Halbwertzeiten haben wir ein Trough-Level zwischen 1 und 3 Prozent, reicht aber nicht aus, wie unsere Erfahrungen ergeben haben, weil nach 30 Jahren 90 Prozent der Kinder, die anfänglich in unserer Studie noch keine Gelenkveränderung hatten, Gelenkveränderungen haben. Also wissen wir, dass wir – nicht nur wir, sondern die Schweden machen es ja ähnlich – mehr tun müssen. Jetzt sehe ich in den halbwertzeitverlängernden Produkten die Möglichkeit, bei gleichbleibender Dosierung nach 48 Stunden einen höheren Wert zu messen, durch den halbwertzeitverlängernden Effekt. Der kommt einfach höher an. Das ist die Chance, die ich sehe, die wir hier bei diesem Produkt haben, generell bei den halbwertzeitverlängernden Produkten, und bei dem natürlich hier, was Gegenstand der Diskussion ist, sehr sinnvoll wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wilke.

Herr Wilke (CSL Behring): Nur noch als kleine Ergänzung zu der hochinteressanten Frage von Ihnen, Herr Mayer. Ich hüte mich, das Wort „vergleichend“ in den Mund zu nehmen in Anbetracht der Diskussion vorhin. Aber wenn Sie teilweise andere Fachinformationen angucken, dann sehen Sie auch, dass vieles von anderen Präparaten durch eine per se höhere Dosierung schon einmal erkaufte wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gut. Die per se höhere Dosierung oder einmal die von Ihnen eben als möglich in den Raum gestellte Dosisreduktion durch zweimal 35 versus dreimal 30 oder so etwas hat gerade, wenn ich es richtig verstanden habe, Herr Dr. Brackmann, ein bisschen infrage gestellt. Dazu müssen Sie vielleicht noch zwei, drei klärende Sätze sagen. Wir haben die normalen Patienten, die wir so bei 30, 40 pro Kilogramm Körpergewicht haben. Wir merken à la longue: Das ist nicht genug. Jetzt haben wir hier die mit der verlängerten Halbwertzeit. Sie sagten, bei den 30, 40 müssen wir mehr tun. Daraus habe ich geschlossen, dass Sie sagen: Die verlängerte Halbwertzeit ist ein Wert an sich, der dazu führt, dass wir dauerhaft auf einem höheren Abwehr-Level sind, das natürlich zum Teil wieder zunichte gemacht würde, wenn ich dann in der Dosierung runterginge. Das heißt, die verlängerte Halbwertzeit bei eigentlich gleichbleibender Dosierung, also dreimal 30, das wäre dann zweimal 45 oder Gott weiß was. Das war eigentlich das, was ich bei Ihnen entnommen habe, wobei ich hier keine gesundheitsökonomische Diskussion führen möchte, was das Add-on gegenüber den bisherigen Therapieoptionen sein könnte. Oder habe ich Sie da falsch verstanden?

Herr Dr. Brackmann (Hämophiliezentrum Universität Bonn): Nein, das ist richtig. Ich muss es noch einmal sagen: Basierend auf unseren Erfahrungen müssen wir sagen, dass wir heutzutage selbst in Bonn, die ja immer als Hochdosis benannt wurde, noch zu niedrig liegen. Diesen Effekt könnte man ausgleichen, indem wir die bisherige Dosierung erhöhen. Aber dann haben wir natürlich auch mit den Mehrkosten usw. zu tun. Jetzt mit der Halbwertzeit-Verlängerung können wir das elegant bei gleichbleibender Dosierung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Wittenberg.

Herr Dr. Wittenberg (CSL Behring): Ich würde dazu gerne noch etwas ergänzen. Als Arzt stehe ich natürlich voll hinter dem, was Dr. Brackmann gesagt hat. Wir alle müssen uns natürlich an die Vorgaben, an Guidelines und an die Vorgaben der Fachgesellschaften halten. Was, glaube ich, hier nicht ganz richtig eingeordnet wurde, ist: Wir haben mit der zweimal wöchentlichen Gabe jetzt nicht eine schlechtere Situation. Wir sind als halbwertzeitverlän-

gerndes Präparat bzw. auch als ein Präparat, das zusätzlich auch noch insgesamt höhere Spiegel zeigt, also auch die Area under the Curve ist erhöht. Wir haben auch bei der zweimal wöchentlichen Gabe eine vergleichbare Situation, wie es mit den im Moment hauptsächlich den Markt bestimmenden Präparaten vorhanden ist. Wir haben in unserer Studie eine pharmakokinetische Vergleichsstudie gemacht. Wir haben uns gegen Octocog alfa verglichen. Bei diesem Vergleich gegenüber Octocog alfa konnten wir zeigen, dass wir deutlich signifikant höhere Spiegel haben. Wir haben eine signifikant verlängerte Halbwertszeit und wir haben eine signifikant vergrößerte Area under the Curve. Das bedeutet: Was unser Präparat anbietet und den behandelnden Ärzten ermöglicht, ist eine Flexibilität. Wobei jeder einzelne Arzt entscheiden muss, ob er diese Flexibilität ausnützt, um halt den Patienten eine noch höhere Sicherheit zu gewähren. Unser Präparat ist auch in der zweimal wöchentlichen Gabe absolut sicher und vergleichbar mit den anderen, die dreimal wöchentlich gegeben werden oder aber, ob man hier Wirtschaftlichkeitsanforderungen in die erste Linie setzt und damit niedriger dosiert. Diese Flexibilität ist gegeben. Die Entscheidung trifft der behandelnde Arzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist klar. Die Äußerungen, die Sie eingangs gemacht hatten, haben wir natürlich alle nicht nur zur Kenntnis genommen, sondern wir haben sie auch protokolliert. Das, was Herr Dr. Brackmann gesagt hat, ist selbstverständlich nicht das, was dem pharmazeutischen Unternehmer jetzt hier als Aussage zugerechnet wird. Es ist aber aus der Versorgungspraxis abgeleitet, sicherlich insbesondere bei Kindern, und den absehbaren Langzeitfolgen, etwas, was man in eine Abwägung einbeziehen muss, jenseits der, wie gesagt, gesundheitsökonomischen Fragestellungen. Und darum geht es. Das wären Fragestellungen, die man ganz hübsch, sage ich einmal, hätte aufbereiten können. Aber gut. – Herr Wilke, und dann habe ich eine Wortmeldung von Herrn Brackmann. Ich weiß gar nicht, wer noch. Dann würde ich Schluss machen.

Herr Wilke (CSL Behring): Ich wollte ganz kurz – Sie haben es gesagt, Herr Professor Hecken – aus der Versorgungspraxis ergänzen. Wir haben es bei der Hämophilie ja nicht mit Übertonuspatienten zu tun, wo man dreimal zwei am Tag einstellen kann. Die Hämophilie ist tatsächlich abhängig vom patientenindividuellen Therapieregime. Wir haben Patienten mit einer höheren Dosierung, wir haben Patienten, da kann man niedriger dosieren, wir haben Patienten mit einem individuellen Blutungsrisiko. Da sind so viele Soffaktoren bei einem Hämophilie-Patienten, die noch eine Rolle dabei spielen, dass man gar nicht drum herumkommt, patientenindividuell therapeutisch vorzugehen. Es wird keine Einheitsdosierung geben können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, darum geht es überhaupt nicht, Herr Wilke, damit wir hier kein Missverständnis bekommen. Das, was Herr Brackmann gesagt hat, leuchtet mir ein. Er sagt, selbst wenn ich keine Dosisreduktion hinbekomme, dann schaffe ich es aber, eine bessere Patientenversorgung mit gleicher Dosis zu bringen. Das wäre gesundheitsökonomisch, weil ich nicht nur auf die Kosten schaue, sondern auch auf die Outcome-Qualität, durchaus schon ein Vorteil; insofern widerspricht sich das nicht. Deshalb würde ich hier ungern über 10 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht mit Ihnen streiten. Das hat eine gewisse Plausibilität, insbesondere bei den Kindern. Deshalb geht es gar darum: Wird hier möglicherweise eine Dosierung notwendig, die weit über den bisherigen Schemata liegt? Das hat er ja gar nicht gesagt, sondern er sagt: Selbst, wenn man Bonn unterstellt, die immer so als Hochdosis-Enklave verschrien oder gelobt oder was auch immer war, könnte man mit der Beibehaltung der Standarddosierung einen besseren Therapieerfolg erzielen. Das

wäre eigentlich auch schon etwas, wenn man das statistisch belegen könnte. Damit drehen wir uns wieder im Kreis. Aber wie gesagt: Sie haben einen Mutterkonzern und der Mutterkonzern sagt, was erforscht wird und was beforscht wird. Das ist halt das große Problem, vor dem wir heute alle stehen. – Jetzt hatte ich noch eine Wortmeldung oder keine mehr? – Keine mehr. Dann würde ich Ihnen, Frau Averwesser, noch einmal die Möglichkeit geben wollen, wenn Sie es wünschen, kurz zusammenzufassen, was wir jetzt hier im letzten guten Stündchen erörtert haben. – Bitte schön.

Frau Dr. Averwesser (CSL Behring): Ich bedanke mich erst einmal bei allen Diskutanten für die gute und konstruktive Diskussion. Professor Hecken, wir haben Ihre Punkte zu vergleichenden Studien, therapienaiven Patienten, Hemmkörperentwicklung, Register-Studie Quality of Life ausführlich diskutiert. Ich möchte daher am Ende noch einmal unseren Standpunkt und die wichtigsten Aspekte zu Lonococog alfa zusammenfassen. Lonococog alfa bietet ein hervorragendes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil. Hierbei ist insbesondere die annualisierte Spontanblutungsrate von Null im Median hervorzuheben und das sowohl bei den zweimal wöchentlichen als auch bei den dreimal wöchentlichen Regimen und das sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen. Weiterhin bietet Lonococog alfa eine verbesserte individualisierte Therapie. Ich denke, das ist der Kernpunkt, wo wir auch den Aspekt von Dr. Brackmann aufnehmen, ohne erhöhten Faktorverbrauch, also ohne dass das zulasten eines erhöhten Verbrauches geht, bei der Möglichkeit, das Injektionsintervall zu verlängern. Wir sehen daher, dass Lonococog alfa eine wirtschaftliche und ressourcenschonende Behandlungsoption darstellt. Aufgrund der vorgenannten Eigenschaften kann Lonococog alfa dazu beitragen, die Lebenssituation der Patienten zu verbessern und die Belastung der Erkrankung zu reduzieren. Das ist aus unserer Sicht ein patientenrelevanter Fortschritt in der Therapie der Hämophilie A. Wir leiten daher aus den genannten Vorteilen einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Lonococog alfa ab. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, auch für dieses Schlusswort. Ganz herzlichen Dank für die spannende Diskussion. Wir werden das jetzt zu gewichten und zu werten haben und in unsere Entscheidungen einbeziehen. Damit ist diese Anhörung um 11.15 Uhr beendet. – Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 11.15 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: Lonoctocog alfa

Stand: Dezember 2016

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

Lonoctocog alfa [Behandlung und Prophylaxe der Hämophilie A]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Tabelle „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

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

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lonoctocog alfa B02BD02 AFSTYLA®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). AFSTYLA® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.
Faktor VIII Präparate	
rekombinant	
Efmoroctocog alfa B02BD02 Elocta®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). Elocta® kann bei <u>allen Altersgruppen</u> angewendet werden. (Stand 08/2016).
Turoctocog alfa B02BD02 NovoEight®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). NovoEight® kann bei <u>allen Altersgruppen</u> angewendet werden. (Stand 11/2013)
Octocog alfa B02BD02 Advate® Helixate® KOGENATE® Recombinate Antihämophilie Faktor® Kovaltry® Iblias®	<p>ADVATE®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). ADVATE ist für <u>alle Altersgruppen</u> indiziert. (Stand 12/2013)</p> <p>Helixate® NexGen: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt. Dieses Produkt wird für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern <u>in jedem Alter</u> angewendet. (Stand 02/2014)</p> <p>KOGENATE®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt. Dieses Produkt wird für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern <u>in jedem Alter</u> angewendet. (Stand 02/2014)</p> <p>Recombinate Antihämophilie Faktor®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Das Produkt enthält keinen von-Willebrand-Faktor und eignet sich daher nicht zur Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms. Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 eignet sich <u>für alle Altersklassen</u> vom Neugeborenen bis zu Erwachsenen. (Stand 07/2012)</p> <p>Kovaltry®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Kovaltry kann bei <u>allen Altersgruppen</u> angewendet werden (Stand 02/2016).</p> <p>Iblias®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Iblias kann bei</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	allen Altersgruppen angewendet werden (Stand 02/2016).
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 <u>aller Altersstufen</u> , einschließlich Neugeborener, geeignet. ReFacto AF enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist folglich nicht für die Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms indiziert. (Stand 10/2012)
Simoctocog alfa B02BD02 Nuwiq®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Nuwiq kann bei <u>allen Altersgruppen</u> angewendet werden. (Stand 7/2014)
aus menschlichem Plasma gewonnen	
Faktor VIII B02BD02 Beriate® Faktor VIII SDH Intersero® Haemoctin IMMUNATE STIM plus® Octanate®	<p>Beriate®: Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (kongenitaler Faktor-VIII-Mangel). Dieses Produkt kann in der Behandlung des erworbenen Faktor-VIII-Mangels eingesetzt werden. Dieses Präparat enthält keinen von-Willebrand-Faktor in pharmakologisch wirksamen Mengen und ist daher zur Behandlung der von-Willebrand-Krankheit nicht geeignet. (Stand 11/2012)</p> <p>Faktor VIII SDH Intersero®: Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei</p> <ul style="list-style-type: none"> – Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII Mangel) – Erworbenem Faktor VIII-Mangel. <p>Behandlung von Patienten mit Faktor VIII- Inhibitor. Dieses Produkt enthält den von Willebrand-Faktor nicht in pharmakologisch wirksamer Menge und ist daher nicht für das von Willebrand-Syndrom indiziert. (Stand 06/2013)</p> <p>Haemoctin®: Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). Dieses Produkt enthält den von-Willebrand-Faktor nicht in pharmakologisch wirksamer Menge und ist daher nicht für die Behandlung der von-Willebrand-Krankheit indiziert. (Stand 04/2013).</p> <p>IMMUNATE STIM plus®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit angeborenem oder erworbenem Faktor VIII-Mangel (Hämophilie A, Hämophilie A mit Faktor VIII-Inhibitor, erworbener Faktor VIII-Mangel aufgrund einer spontanen Entwicklung von Faktor VIII-Inhibitor). Behandlung von Blutungen bei Patienten mit von-Willebrand-Syndrom mit Faktor VIII-Mangel, wenn kein spezifisches bei von-Willebrand-Syndrom wirksames Plasmapräparat zur Verfügung steht. (Stand 07/2012)</p> <p>Octanate®: Prophylaxe (vorbeugende Dauerbehandlung) und Therapie von Blutungen bei</p> <ul style="list-style-type: none"> – Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII Mangel) – Allen Formen von erworbenem Faktor-VIII-Mangel – Hemmkörperhämophilie mit Faktor-VIII Inhibitor <p>Octanate enthält keinen von Willebrand-Faktor in pharmazeutisch wirksamer Menge und ist daher nicht für die Behandlung des von Willebrand-Syndroms indiziert (Stand 01/2013).</p>
Faktor VIII B02BD06 Fanhdi®	<p>Fanhdi®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). Dieses Produkt kann zur Behandlung von erworbenem Faktor-VIII-Mangel eingesetzt werden. (Stand 10/2014)</p> <p>Haemate®: Hämophilie A (kongenitaler FVIII-Mangel): Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A. Dieses Produkt</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Haemate® Optivate® Voncento® Wilate®</p>	<p>kann in der Behandlung des erworbenen Faktor-VIII-Mangels und zur Behandlung von Patienten mit Antikörpern gegen Faktor VIII eingesetzt werden. (Stand 01/2014)</p> <p>Optivate®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). (Stand 06/2012)</p> <p>Voncento 1000 I.E./2400 I.E.®: Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) Prophylaxe und Behandlung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A. (Stand 08/2013)</p> <p>Wilate 450/900®: Hämophilie A. Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel). (Stand 11/2010)</p>
<p>mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion B02BD03 Feiba®</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-A-Patienten mit FVIII-Inhibitor • Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-B-Patienten mit FIX-Inhibitor • Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei nicht Hämophiliekranken mit einem erworbenen Inhibitor gegen die Faktoren VIII, IX oder XI. <p>In einzelnen Fällen wurde FEIBA erfolgreich bei von-Willebrand-Patienten mit einem Inhibitor eingesetzt. FEIBA wurde außerdem in Kombination mit Faktor VIII-Konzentrat für eine Langzeittherapie eingesetzt, um eine vollständige und dauerhafte Eliminierung des FVIII-Inhibitors zu erreichen und so eine regelmäßige Behandlung mit FVIII-Konzentrat wie bei Patienten ohne Inhibitor zu ermöglichen. (Stand 07/2016)</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

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

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Lonoctocog alfa:	6
Systematische Recherche:.....	6
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse	8
Cochrane Reviews.....	17
Systematische Reviews	19
Leitlinien	26
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	30
Primärstudien	33
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:.....	34
Literatur:.....	35

Indikation für die Recherche bei Lonoctocog alfa:

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Lonoctocog alfa (AFSTYLA ®) kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation Hämophilie A durchgeführt. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche wurde am 16.02.2016 beendet (Suchzeitraum eingeschränkt auf die letzten 5 Jahre) und ergab 264 Quellen. Eine Folgerecherche am 31.10.2016 (Suchzeitraum eingeschränkt auf 01.01.2016 bis 31.10.2016) ergab 51 Quellen. Die Treffer wurden in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Für die Synopse wurden nur die Quellen aus den letzten 5 Jahren berücksichtigt. Insgesamt ergab dies 14 Dokumente, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCO	Cancer Care Ontario
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MD	Mean difference
NCI	U.S. National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
RD	Rate difference
STROBE	Strengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TRIP	Turn Research into Practice Database
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
WFH	World Federation of Hemophilia
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p>IQWiG, 2014 [10]. Turoctocog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung</p>	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate. <p>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.</p> <p>Tabelle 2: Turoctocog alfa: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <table border="1" data-bbox="536 1391 1449 1653"> <thead> <tr> <th>Anwendungsgebiet</th> <th>Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> <th>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)</td> <td>Rekombinante^b oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate</td> <td>Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> </tbody> </table> <p>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</p>	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
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					
<p>G-BA, 2014 [4]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über</p>	<p>NovoEight®1 ist angezeigt zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). NovoEight® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substituierungspflichtige Hämophiliepatienten handelt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung und Prophylaxe</p>						

die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Turoctocog alfa	von Blutungen bei der Hämophilie A sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Behandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparaten: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
--	---

<p>IQWiG, 2015 [8]. Simoctocog alfa – Nutzen-bewertung gemäß § 35a SGB V. Dossier-bewertung.</p>	<p>Fragestellung/Ziele: Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Simoctocog alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). Der G-BA hat für das Anwendungsgebiet die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate. <p>Ergebnis /Fazit: Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Simoctocog alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:</p> <table border="1" data-bbox="539 763 1474 965"> <thead> <tr> <th>Anwendungsgebiet</th> <th>Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> <th>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Kindern und Erwachsenen mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel)</td> <td>Rekombinante^b oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate</td> <td>Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> </tbody> </table> <p>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 G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Kindern und Erwachsenen mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel)	Rekombinante ^b oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate	Zusatznutzen nicht belegt
Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens					
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Kindern und Erwachsenen mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel)	Rekombinante ^b oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate	Zusatznutzen nicht belegt					
<p>G-BA, 2015 [5] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Simoctocog alfa</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet: Simoctocog alfa (Nuwiq®)₁ ist angezeigt zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Nuwiq® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substituierpflichtige Hämophiliepatienten handelt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Behandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparaten: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>						
<p>IQWiG, 2015 [9]. Therapie von Hämophilie-Patienten. Rapid Report A13-07</p>	<p>Ziele der Untersuchung Das Ziel des vorliegenden Rapid Reports untergliedert sich in 3 Teilfragestellungen: 1) Eine Kartierung der Evidenzlage in der langfristigen Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B mit Faktorpräparaten. Dies betrifft den Vergleich: - unterschiedlicher Therapiestrategien (anlassbezogen vs. prophylaktisch),</p>						

- verschiedener Faktorpräparate (aus Humanplasma gewonnen bzw. rekombinant),
 - unterschiedlicher Dosierungsregime,
 - unterschiedlicher prophylaktischer Therapieregime (primär bzw. sekundär prophylaktisch, Dauer der prophylaktischen Behandlung).
- 2) Eine Nutzenbewertung der prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Therapiestrategie in der langfristigen Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Die Bewertung erfolgt auf Basis der identifizierten Studien aus der Evidenzkartierung.
- 3) Eine Überprüfung, inwieweit sich aktuelle Behandlungsleitlinien und Therapiealgorithmen zur langfristigen Therapie von Patienten mit schwerer Hämophilie in Deutschland auf die in den ersten beiden Fragestellungen identifizierte Evidenz stützen. Die Überprüfung basiert dabei auf Behandlungsleitlinien und Therapiealgorithmen, die mithilfe einer Befragung von Behandlungszentren und einer Recherche nach deutschen Behandlungsleitlinien identifiziert werden.

Teilfragestellung 1

Unterschiedliche Therapiestrategien

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

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

Gringeri A, Lundin B, Von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011; 9(4): 700-710.

Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, Lissitchkov T, Goranov S, Gercheva L et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). *J Thromb Haemost* 2013; 11(6): 1119-1127.

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

Tabelle 1: Studienpool der systematischen Literaturrecherche

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

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

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

^a: Studien, die Kinder und Erwachsenen eingeschlossen haben oder für die keine Angaben zum Alter vorliegen, wurden beiden Altersgruppen zugeordnet. In 2 Studien wurden Jugendliche und Erwachsene eingeschlossen. In einer Studie (BI 4.022 / 7I-301 HA-A [Beriate-P Studie]) wurden Jugendliche ab 14 Jahre eingeschlossen. Diese Studie wurde daher ausschließlich der Altersgruppe Jugendliche und Erwachsene zugeordnet. In einer weiteren Studie (SPINART) konnten gemäß Einschlusskriterien Jugendliche ab 12 Jahre eingeschlossen werden, tatsächlich war aber der jüngste eingeschlossene Patient 15 Jahre alt. Daher wird auch diese Studie der Altersgruppe Jugendliche und Erwachsene zugeordnet.
Die Felder enthalten jeweils die Anzahl der Studien, die zu dem jeweiligen Therapievergleich für den betrachteten Erkrankungssubtyp beziehungsweise die betrachtete Altersgruppe vorliegen (Anzahl laufender Studien in Klammern)

Unterschiedliche prophylaktische Therapieregime

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

beziehungsweise Registerbericht zwischen 2011 und 2012), sodass die Evidenzlücken teilweise gefüllt werden konnten.

7. Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *J Thromb Haemost* 2012; 10(3): 359-367.

72. Valentino LA, Rusen L, Elezovic I, Smith LM, Korth-Bradley JM, Rendo P. Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects. *Haemophilia* 2014; 20(3): 398-406.

75. Lindvall K, Astermark J, Björkman S, Ljung R, Carlsson KS, Persson S et al. Daily dosing prophylaxis for haemophilia: a randomized crossover pilot study evaluating feasibility and efficacy. *Haemophilia* 2012; 18(6): 855-859.

Unterschiedliche Faktorpräparate

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

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

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

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

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

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

Fazit aus Teilfragestellung 2

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

Studien mit Jugendlichen und Erwachsenen

Für die prophylaktische gegenüber der anlassbezogenen Behandlung

mit Faktor VIII gibt es

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

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

Studien mit Kindern

Aufgrund der insgesamt unzureichenden Datenqualität lässt sich für den Vergleich der prophylaktischen gegenüber der anlassbezogenen Behandlung mit Faktor VIII bei Kindern nur für wenige Endpunkte eine Aussage zum Zusatznutzen treffen.

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

- einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich schwerer Blutungen,
- keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich des Gesundheitszustandes sowie des Schmerzes aufgrund fehlender Daten, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich der Gesamtmortalität sowie lebensbedrohlicher Blutungen aufgrund qualitativ unzureichender und damit nicht interpretierbarer Daten sowie hinsichtlich der Gelenkfunktion und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund nicht verwertbarer Daten, keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder Schaden im Hinblick auf Thromboembolien und katheterassoziierte Thrombosen aufgrund fehlender Daten sowie im Hinblick auf Infektionen an der Kathetereinstichstelle, SUE, Abbrüche wegen UE und die Hemmkörperbildung (alle Titer sowie High-Responder) aufgrund qualitativ unzureichender und damit nicht interpretierbarer Daten.

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

<p>G-BA, 2016 [3]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGBV – Efmoroctocog alfa, vom 16. Juni 2016</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. November 2015): Efmoroctocog alfa (Elocta®)1 ist angezeigt zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Elocta® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substituierungspflichtige Hämophiliepatienten handelt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>IQWiG, 2016 [7]. Efmoroctocog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag A15-54</p>	<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Efmoroctocog alfa gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 18.12.2015 übermittelt.</p> <p>Ergebnisse Der pU legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Direkter Vergleich 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.</p> <p>Weitere Untersuchungen 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. 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. Zum einen setzt der pU seine eigene Fragestellung für die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht um, da er die Einschlusskriterien hinsichtlich der Population (nur Patienten ab 12 Jahren mit moderater bis schwerer Hämophilie) und der Vergleichstherapie (nur rekombinante Faktor-VIII-Präparate) einschränkt. Der pU beschränkt seine Analysen zudem auf die beiden Endpunkte annualisierte Blutungsepisoden und Verbrauch an Faktor-VIII-Präparaten. Für die Nutzenbewertung sind jedoch</p>

	<p>grundsätzlich alle verfügbaren Ergebnisse aus den Endpunkt-kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse heranzuziehen.</p> <p>Zum anderen ist die Informationsbeschaffung für die zweckmäßige Vergleichstherapie fehlerhaft und dadurch unvollständig: Die bibliografische Recherche und die Selektion sind ungeeignet, die Studienregisterrecherche fehlt gänzlich. Bereits mit einer orientierenden Recherche lassen sich mehrere Studien identifizieren, die für die Fragestellung des pU potenziell relevant sind.</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Insgesamt legt der pU keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Efmoroctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Zusatznutzen von Efmoroctocog alfa ist nicht belegt.</p>
--	--

Cochrane Reviews

<p>Iorio A et al, 2011 [11].</p> <p>Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Wirksamkeit von Faktor VIII und Faktor IX Präparaten zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A und B.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Kinder und Erwachsene mit angeborener Hämophilie A oder B aller Schweregrade</p> <p>Intervention: Faktor VIII und Faktor IX Präparate</p> <p>Komparator : Placebo, on demand treatment, alternatives Prophylaxeregimen</p> <p>Endpunkt: Primär: Blutungshäufigkeit. Sekundär: Schmerzen, radiologische Befunde der Gelenke, Lebensqualität, Gesundheitsstatus</p> <p>Methodik: Systematischer Review und Meta-Analysen von RCTs und quasi-randomisierten Studien</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): The Coagulopathies Trials Register is compiled from electronic searches of the Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) (updated each new issue of The Cochrane Library) and quarterly searches of MEDLINE and the prospective handsearching of one journal – Haemophilia; Date of the most recent search of the Group’s Coagulopathies Trials Register: 07 April 2011.</p> <p>We performed additional searches on MEDLINE (from January 1966 to 14 February 2011), and EMBASE (from 1988 to 14 February 2011) (both on the OVID platform) and CENTRAL (Issue 4, 2010).</p> <p>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.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool</p>
	<p>3. Ergebnisse</p> <p>Sekundärprophylaxe mit Faktor VIII Präparaten vs. Placebo bei Hämophilie A (1 cross-over trial, 9 Personen zwischen 13 und 17 Jahren eingeschlossen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blutungshäufigkeit: stat. signifikant zu Gunsten von Faktor VIII Präparaten RD -10.73 (95% CI - 16.55 bis -4.91) (nach 2 Schuljahren). • Tage im Krankenhaus: stat. signifikant zu Gunsten von Faktor VIII Präparaten: RD 0.28 (95% CI 0.20 bis 0.40). <p>Primär- und Sekundärprophylaxe mit Faktor VIII Präparaten vs. on demand treatment bei Hämophilie A (2 RCTs, Studie 1: 65 Personen unter 30 Monate und Studie 2: 40 Personen unter 7 Jahre)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blutungshäufigkeit: stat. signifikant zu Gunsten von Prophylaxe mit Faktor VIII Präparaten: RR 0.3 (CI 0.12 bis 0.76), hohe Heterogenität ($I^2=99\%$).

- **Gelenkblutungen:** stat. signifikant zu Gunsten von Prophylaxe mit Faktor VIII Präparaten: rate ratio 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.

Critical appraisal:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Aronstam 1976	?	+	+	+	+	?
Aronstam 1977	?	?	+	+	+	?
Carlsson 1997	?	?	-	+	+	?
Gringeri 2011	+	+	+	+	+	-
Manco-Johnson 2007	?	+	+	+	+	+
Morfini 1976	?	+	-	?	+	?

4. 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

<p>Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU), 2011 [14].</p> <p>Treatment of Hemophilia A and B and von Willebrand Disease. A systematic Review</p>	<p>Fragestellung</p> <p>This review aims to assess – from medical, economic, and ethical perspectives – different dosing strategies for replacement therapy using coagulation factor concentrates to treat patients with hemophilia A and B and von Willebrand disease.</p> <p>The overriding questions have been:</p> <ul style="list-style-type: none"> • What are the short-term and long-term effects of different treatment strategies? • What methods are available to treat hemophilia patients that have developed inhibitors against factor concentrates? <hr/> <p>1. Methodik Qualitatives Review</p> <p>Population: patients with hemophilia A and B, with and without inhibitors, and patients with von Willebrand disease (VWD) of all ages treated with recombinant or plasma-derived factor VIII or factor IX concentrates, recombinant coagulation factor VIIa, activated prothrombin complex concentrate or factor concentrate containing von Willebrand factor (VWF) and factor VIII (FVIII).</p> <p>Intervention: Administration of intravenous recombinant or plasma-derived factor VIII and factor IX concentrates, recombinant coagulation factor VIIa or activated prothrombin complex concentrates and factor concentrates containing von Willebrand factor (VWF) and factor VIII (FVIII).</p> <p>Komparator: nicht präspezifiziert</p> <p>Endpunkt:</p> <p>Number of bleeding episodes o • r bleeding frequency.</p> <ul style="list-style-type: none"> — Joint bleeding (clinic, joint score, x-ray) — Number of infusions of factor concentrate to stop bleeding — Life-threatening hemorrhages (hospitalisation, need for transfusion) — Other bleeding — Care days • Quality of life measurements • Tolerance development, defined as the absence of measurable inhibitors and, if applicable, normal half-life and recovery. • Resource use <ul style="list-style-type: none"> — Orthopaedics — Surgery — Sick leave – disability pension — School absenteeism <p>Methodik:</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1985 bis Frühjahr 2010</p>
--	---

	<p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten: k.A. (Zusammenstellung in Tabellen)</p> <p>Systematic reviews, meta-analyses, randomised and controlled trials and observational studies.</p> <p>Number of patients Hemophilia A, at least 20 patients, Hemophilia B, at least 10 patients, Hemophilia A/B with inhibitors, at least 5 patients, von Willebrand disease, at least 20 patients</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: GRADE</p> <p>Strong scientific evidence (⊕⊕⊕⊕) Based on high or medium quality studies with no factors that weaken the overall assessment.</p> <p>Moderately strong scientific evidence (⊕⊕⊕○) Based on high or medium quality studies with isolated factors that weaken the overall assessment.</p> <p>Limited scientific evidence (⊕⊕○○) Based on high or medium quality studies having factors that weaken the overall assessment.</p> <p>Insufficient scientific evidence (⊕○○○) Scientific evidence is deemed insufficient when scientific findings are absent, the quality of available studies is low, or studies of similar quality present conflicting findings.</p>
	<p>2. Ergebnisse</p> <p>Hämophilie A</p> <p>In general, very few prospective controlled clinical studies have been conducted. Many of the review articles and articles including expert comments build on the same basic data from small, non-randomised observational studies, and case studies of which some are industry initiated.</p> <p>Treatment with factor VIII concentrate has a documented effect on acute bleeding episodes and to prevent bleeding in surgery. Although the number of patients in each study is limited, the results regarding high efficacy in treatment of bleedings and in surgery are consistent. Even if there are few randomised studies, evidence is accumulating that early start of primary prophylaxis with factor VIII concentrate may prevent the development of hemophilic arthropathy later in life.</p> <p>The number of studies regarding long-term follow up data in hemophilia A and B is limited and no randomised trials have been performed except the study of Manco-Johnson reported in the previous section of this report. However, to conclude from these studies it seems that starting early prophylaxis is important but optimal dosing and frequency of dosing is still an area requiring further studies. For the future, there is a need for prospective long-term follow-up studies evaluating different prophylactic regimens.</p> <p>Zusammenfassung:</p>

- The scientific evidence is insufficient to determine if there are any differences in effects between recombinant and plasma-derived factor concentrates in replacement therapy for hemophilia A and B.
- The scientific evidence is insufficient to determine if there are any differences in effects between different dosing strategies in replacement therapy with coagulation factor concentrates. Results from one randomised trial, supported by results from several non-randomised studies, suggest fewer joint bleeds and fewer major bleeds in prophylactic replacement therapy compared to on-demand treatment. Furthermore, regular administration of factor VIII starting from early childhood, before the onset of joint bleeds, in patients with severe hemophilia has protective effects against joint damage.
- The scientific evidence is insufficient to determine whether the risk of developing inhibitors against coagulation factors is more, or possibly less, for the prophylactic treatment compared with that seen in the treatment only when necessary on-demand.
- The scientific evidence is insufficient to determine if there are any differences in the long-term effects (>6 years of follow-up) of different treatment regimens in hemophilia A and B. Clinical experience and the results from retrospective, observational studies suggest that early prophylactic treatment yields better results than on-demand treatment, but this should be confirmed by prospective, longitudinal studies.
- The scientific evidence is insufficient to determine which doses and dosing intervals are the most effective when using factor concentrates as replacement therapy to inhibit and/or treat bleeding during surgery.

Treatment of patients with inhibitors

- The scientific evidence is insufficient to determine the effects of treating acute bleeds with the bypass agents, recombinant coagulation factor VIIa and activated prothrombin complex concentrate. Observational studies suggest that treatment is superior to no treatment.
- The scientific evidence is insufficient to assess the effects of prophylactic treatment using recombinant coagulation factor VIIa and activated prothrombin complex concentrates to prevent bleeds in patients with hemophilia A and B with inhibitors.
- The scientific evidence is insufficient to appraise the effects of immunotolerance induction using factor VIII or IX concentrates during a given period when the aim is to eliminate antibody formation (inhibitors) against factors VIII and IX in hemophilia patients with inhibitors. Scientific evidence is lacking on immunotolerance induction in treating inhibitors against factor IX.

	<p>3. Fazit der Autoren</p> <p>Siehe oben</p>
<p>Castro HE et al., 2014 [1].</p> <p>The History and Evolution of the Clinical Effectiveness of Haemophilia Type A Treatment: A Systematic Review.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Wirksamkeit verschiedener Behandlungsstrategien bei Patienten mit Hämophilie A.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Personen aller Altersgruppen mit Hämophilie A aller Schweregrade</p> <p>Intervention: current interventions (ab 1970, aus Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktoren)</p> <p>Komparator: conventional interventions</p> <p>Endpunkt: k.A.</p> <p>Methodik: Systematischer Review von kontrollierten und nicht-kontrollierten Studien sowie systematischen Reviews. Keine gepoolten Ergebnisse</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Medline, Embase, health economics and health technology assessment database, Ovid, ACP Journal Club, Cochrane Controlled Trials Register, The Cochrane Database of Systematic Reviews und Econlit ab 1970 bis k.A.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 38 Studien, k.A. zu Gesamtanzahl der Patienten</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Studies were ranked based on quality. RCTs, Meta-analyses, Systematic reviews, Cohort studies fulfilling all criteria for internal validity according to the type of study were scored as ++; when findings came from case and control studies, case studies, observational studies fulfilling all criteria for internal validity according to the type of study, or from RCTs, Meta-analyses, Systematic reviews, Cohort studies partially fulfilling criteria for internal validity, they were ranked as +; evidence from the grey literature or case-control studies, case studies, observational studies that did not fulfil any criterion for internal validity were scored 0.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Die Primärprophylaxe mit Faktor VIII Präparaten wird empfohlen. Evidenz aus einem RCT für eine geringere Blutungsfrequenz im Vergleich zur on-demand Therapie. Es besteht kein Konsens über das Standardvorgehen (z.B. Dosierung von Faktorpräparaten) zur Prophylaxe.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxis defined as a form of prevention has proven to be superior in preventing bleeding events, and their subsequent sequelae. • Although there are several prophylactic schemes a consensus meeting of experts held in London in 2002, helped to define “primary prophylaxis” as a long-term continuous treatment (intent of treating 52 weeks/year up to adulthood receiving treatment at a minimum of 46 weeks/year), started before the age of 2 years and prior to any clinically evident joint bleeding or before the onset of joint damage

	<p>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).</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Critical appraisal: 9 studies scored ++, 26 studies scored +, and 3 studies scored 0</p>
<p>Franchini M et al., 2013 [2]. Systematic review of the role of FVIII concentrates in inhibitor development in previously untreated</p>	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>Literature has largely demonstrated the superior clinical effectiveness of prophylaxis when compared with on-demand therapy. Data from the WFH and WHO proved that prophylaxis is still distant to become universal, and for those countries with the lowest per capita gross national product (GNP) haemophilia healthcare is either inadequate, or there is no care at all.</p> <p>1. Fragestellung</p> <p>Entwicklung von Hemmkörpern in der Therapie mit Faktor VIII Präparaten bei zuvor unbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patienten mit schwerer Hämophilie A, die aus Plasma gewonnene oder rekombinante Faktor VIII Präparate erhalten Intervention / Komparator: Faktor VIII Präparate The inhibitor incidence among the following categories of FVIII products was analyzed: plasma-derived products, recombinant products including _rst-generation full-length recombinant</p>

<p>patients with severe hemophilia a: a 2013</p>	<p>products (Recombinate, Baxter BioScience, Westlake Village, CA; Kogenate, Bayer Healthcare, Berkeley, CA), second generation full-length recombinant products (Kogenate FS, Bayer Healthcare, Berkeley, CA), second-generation B-domain deleted (ReFacto, Wyeth Pharmaceuticals, Philadelphia, PA, then P_zer, Sandwich, United Kingdom), and third-generation full-length recombinant products (Advate, Baxter BioScience, Westlake Village, CA).</p> <p>Endpunkt: Entwicklung von Hemmkörpern</p> <p>Methodik: Systematischer Review und Meta-Analyse von prospektiven Studien</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): MEDLINE (1966 to March week 1, 2013) and EMBASE (1980 to March week 1, 2013)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 28 Studien, 1421 Patienten</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Newcastle–Ottawa and the STROBE (STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology) checklist; The NOS is a 9-point scale that assigns points on the basis of the process of selection of the cohorts or the cases and the controls (0–4 points), of the comparability of the cohorts or the cases and the controls (0–2 points), and of the identification of the exposure and the study outcomes (0–3 points); The STROBE Statement consists of a checklist of 22 items, which relate to the title, abstract, introduction, methods, results, and discussion sections of articles. Eighteen items are common to cohort studies, case-control studies, and cross-sectional studies, and four are specific to each of the three study designs.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Datenbasis: 28 prospective studies, with information on 1,421 patients (490 treated with plasma-derived and 921 with recombinant FVIII concentrates), mittlere bis gute Studienqualität</p> <p>Kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Entwicklung von Hemmkörpern zwischen plasmatischen und rekombinanten Faktor VIII Präparaten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rates of inhibitors were 0.23 (95% CI: 0.15–0.33) in patients treated with plasma-derived FVIII and 0.29 (95% CI: 0.26–0.32) in patients treated with different recombinant FVIII preparations. The high-titer inhibitor incidence was similar between plasma-derived and recombinant products (0.16, 95% CI: 0.10–0.26 vs. 0.18, 95% CI: 0.15–0.21) <p>Kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Entwicklung von Hemmkörpern je nach Klasse des rekombinanten Produkts.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.

Critical appraisal:

The quality of the studies, as assessed by the NOS, was high: All the studies met eight of the nine criteria of study quality. The only unmet item was related to comparability criteria, as the studies did not report on statistical methods to adjust for confounding. The quality of reporting, assessed by means of the STROBE checklist, varied among studies. In general, almost all the analyzed studies reported the scientific background, describe setting and locations, included a clear description of the inclusion criteria, and gave a clear definition of outcomes. Less than half of the studies did not provide sufficient information on how the sample size was determined and did not describe measures to reduce potential sources of bias. Sensitivity analysis was rarely reported (6 of 21). All the studies but one did not describe the approach to dealing with missing data or to control confounding or did not describe it clearly. The reporting of the results was variable, but the majority of studies described the characteristics of participants in detail and reported numbers of outcome events. Only one-third of the studies describe clearly statistical methods, but a formal assessment of confounding variables (e.g., odds ratios, risk ratios) was not reported.

4. 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.

Leitlinien

Srivastava A et al., 2013 [13].

Guidelines for the management of hemophilia.

Leitlinie der World Federation of Hemophilia

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

LoE und GoR

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels Of Evidence

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
How common is the problem?	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
Is this diagnostic or monitoring test accurate? (Diagnosis)	Systematic review of cross-sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross-sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case-control studies, or "poor or non-independent reference standard**	Mechanism-based reasoning
What will happen if we do not add a therapy? (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or case control studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
Does this intervention help? (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control 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 (postmarketing 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	Randomized trial	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
Is this (early detection) test worthwhile? (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

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

Empfehlungen

Prophylactic factor replacement therapy

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Haemost 2006; 4: 1228–36.

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

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

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

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

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

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

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

5. It is unclear whether all patients should remain on prophylaxis indefinitely as they transition into adulthood. Although some data suggest that a proportion of young adults can do well off prophylaxis [31], more studies are needed before a clear recommendation can be made. [32]

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

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

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

33 Kavakli K, Aydogdu S, Taner M et al. Radioisotope synovectomy with rhenium186 in haemophilic synovitis for elbows, ankles and shoulders. *Haemophilia* 2008; 14: 518–23.

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

7. Prophylaxis does not reverse established joint damage; however, it decreases frequency of bleeding and may slow progression of joint disease and improve quality of life.

Faktor VIII Präparate

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

- Whenever possible, specific factor deficiency should be treated with specific factor concentrate (kein LoE angegeben).
- The WFH strongly recommends the use of viral inactivated plasma-derived or recombinant concentrates in preference to cryoprecipitate or fresh frozen plasma for the treatment of hemophilia and other inherited bleeding disorders (LoE 5). [1, 2]

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

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

- The WFH does not express a preference for recombinant over plasma-derived concentrates and the choice between these classes

of product must be made according to local criteria (kein LoE angegeben).

- The risk of prion-mediated disease through plasma-derived products exists. In the absence of a reliable screening test for variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD), and with no established manufacturing steps to inactivate the vCJD prion, this problem is currently being handled by excluding plasma from all donors perceived to be at risk (kein LoE angegeben).
- FVIII concentrates are the treatment of choice for hemophilia A (kein LoE angegeben).

Hemostatic agents

4.1 Clotting factor concentrates

The WFH strongly recommends the use of viral-inactivated plasma-derived or recombinant concentrates in preference to cryoprecipitate or fresh frozen plasma for the treatment of hemophilia and other inherited bleeding disorders. (Level 5) [1,2]

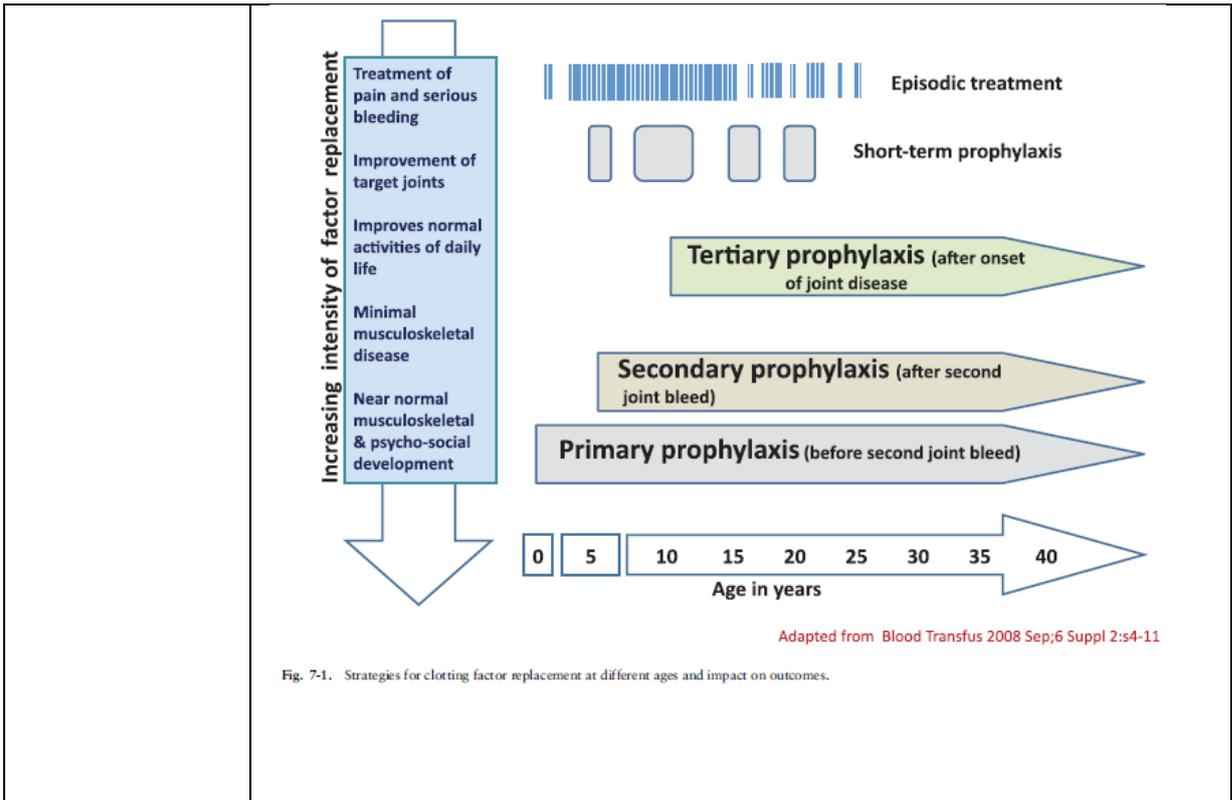
1 Evatt BL, Austin H, Leon G, Ruiz-Sa´ez A, de Bosch N. Haemophilia therapy: assessing the cumulative risk of HIV exposure by cryoprecipitate. *Haemophilia* 1999; 5: 295-300.

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

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

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

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



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

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

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>Oldenburg J & Brackmann HH, 2014 [12]. Prophylaxis in adult patients with severe haemophilia A.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zielsetzung: The aim of this study was to establish the extent to which prophylaxis is currently being used in adult patients with severe haemophilia A. • • Methodik: A systematic review of the literature was conducted in 2012. • Eligible studies were those that reported on the use of prophylaxis in adult patients with severe haemophilia A, and which had complete data for analysis. Two categories were identified: <ul style="list-style-type: none"> - Publications summarizing treatment guidelines (group I) - Publications summarizing the results of national studies or surveys (group II) • <p style="text-align: center;">Treatment of adult patients with severe haemophilia A.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Publication*</th> <th style="text-align: center;">Prophylactic n (%)</th> <th style="text-align: center;">On demand/ Other n (%)</th> <th style="text-align: center;">Total N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Biss et al. 2008 [16] (Canada)</td> <td style="text-align: center;">181 (55.4)</td> <td style="text-align: center;">146 (44.6)</td> <td style="text-align: center;">327 (100)</td> </tr> <tr> <td>Walsh and Valentino 2009 [26] (USA)</td> <td style="text-align: center;">203 (42.4)</td> <td style="text-align: center;">276 (57.6)</td> <td style="text-align: center;">479 (100)</td> </tr> <tr> <td>Lucia et al. 2011 [27] (Spain)</td> <td style="text-align: center;">165 (38.2)</td> <td style="text-align: center;">267 (61.8)</td> <td style="text-align: center;">432 (100)[†]</td> </tr> <tr> <td>All publications</td> <td style="text-align: center;">549 (44.3)</td> <td style="text-align: center;">689 (55.7)</td> <td style="text-align: center;">1,238 (100)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Dates shown indicate year of publication. † Type of treatment (on-demand or prophylaxis) was not recorded in one patient.</p> <ul style="list-style-type: none"> • • • Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> - Frequency of use of prophylaxis - Success of withdrawal of primary prophylaxis in patients with severe haemophilia • • Ergebnisse/Fazit: <ul style="list-style-type: none"> • Group I: Only one publication was identified. This was a summary of a guideline on the use of prophylactic FVIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization (UKHCDO). <ul style="list-style-type: none"> - For children with severe haemophilia, the guideline recommends that prophylactic infusions of FVIII should be given in order to prevent haemarthroses and other bleeding episodes. - In terms of prophylaxis in adults with severe haemophilia A, the recommendation is that patients should be encouraged to continue regular prophylaxis at least until they have reached physical maturity. If significant haemarthroses occur after discontinuation of prophylaxis, it is recommended that prophylaxis should be reinstated to prevent further joint damage and maintain quality of life (QoL). According to the guidelines, patients on longterm prophylaxis should have their regimens critically reviewed at least every 6 months and, if no breakthrough bleeds have occurred, a trial of FVIII dose reduction is recommended.+ <p style="font-size: small;">Richards M, Williams M, Chalmers E, Liesner R, Collins P, Vidler V, 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;149:498–507.</p>	Publication*	Prophylactic n (%)	On demand/ Other n (%)	Total N (%)	Biss et al. 2008 [16] (Canada)	181 (55.4)	146 (44.6)	327 (100)	Walsh and Valentino 2009 [26] (USA)	203 (42.4)	276 (57.6)	479 (100)	Lucia et al. 2011 [27] (Spain)	165 (38.2)	267 (61.8)	432 (100) [†]	All publications	549 (44.3)	689 (55.7)	1,238 (100)
Publication*	Prophylactic n (%)	On demand/ Other n (%)	Total N (%)																		
Biss et al. 2008 [16] (Canada)	181 (55.4)	146 (44.6)	327 (100)																		
Walsh and Valentino 2009 [26] (USA)	203 (42.4)	276 (57.6)	479 (100)																		
Lucia et al. 2011 [27] (Spain)	165 (38.2)	267 (61.8)	432 (100) [†]																		
All publications	549 (44.3)	689 (55.7)	1,238 (100)																		

	<ul style="list-style-type: none"> • Group II: Three publications were identified. Combining analysis of the available data from these three published studies suggests that, overall, almost 45% of adult patients with severe haemophilia A are treated with prophylactic regimens of FVIII.
<p>Hoots WK & Shapiro AD, 2016 [6]. Treatment of hemophilia. Uptodate</p>	<p>Population: Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie A oder B Intervention: Faktor VIII Präparate Komparator: k.A. Endpunkt: QoL, Gelenkblutung, Anzahl der Faktorkonzentrationsfusionen 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): PubMed, NHSEED, Cochrane Library, EMBASE and other relevant databases Literature review current through: Sep 2016. This topic last updated: Oct 13, 2016. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Hämophilie A: 27 Studien, 7 Reviews. K.A. zu Anzahl der Patienten Qualitätsbewertung der Studien:</p> <hr/> <p><i>Study quality</i> refers to the scientific quality of an individual study and its capacity to answer a specific question in a reliable way. <i>Evidence grade</i> refers to the appraised strength of the collective body of scientific evidence and its capacity to answer a specific question in a reliable way. SBU uses an international evidence grading system called GRADE. Study design is the primary factor considered in the overall appraisal of each outcome measure. Secondary factors that can increase or decrease the strength of the evidence include: study quality, relevance, consistency, transferability, effect size, data precision, risk of publication bias and other aspects, e.g. the dose-response relationship. <i>Strong scientific evidence</i> (++++) Based on high or medium quality studies with no factors that weaken the overall appraisal. <i>Moderately strong scientific evidence</i> (++++) Based on high or medium quality studies with isolated factors that weaken the overall appraisal. <i>Limited scientific evidence</i> (+++o) Based on high or medium quality studies having factors that weaken the overall appraisal. <i>Insufficient scientific evidence</i> (+ooo) Scientific evidence is deemed insufficient when scientific findings are absent, the quality of available studies is low, or studies of similar quality present conflicting findings. The stronger the evidence, the lower the likelihood that new research findings would affect the documented results within the foreseeable future. <i>Conclusions</i> SBU's conclusions present an overall appraisal of benefits, risks and cost-effectiveness.</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> • High purity factor VIII concentrates can be used in patients with low responding inhibitor levels (<5 Bethesda units); they may also be utilized in the treatment of life-threatening hemorrhage or emergency surgery in patients with inhibitor levels <10 Bethesda units or moderate inhibitor levels that have been reduced by plasmapheresis or immunoadsorption. • In patients with usual bleeding episodes who are high responders, inhibitor bypassing products are generally employed (eg, activated prothrombin complex concentrates [aPCC; eg, FEIBA], recombinant human factor VIIa • Inhibitor eradication (immune tolerance induction, ITI), requires routine administration of the deficient factor to reset/tolerize the patient's immune system. A variety of ITI protocols exist utilizing a wide range of dosing regimens either with or without immunosuppressive therapy, or via the use of bypassing agents to suppress bleeding episodes. <ul style="list-style-type: none"> • Patients with inherited factor VIII deficiency (Hemophilia A) or factor

	<p>IX deficiency (Hemophilia B) require life-long integrated care, preferably through a comprehensive hemophilia treatment center, as soon as the diagnosis is made.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Where available and when cost is not an issue, we recommend the use of a monoclonal antibody-purified or recombinant factor product for the treatment or prevention of bleeding in patients with hemophilia over the use of fresh frozen plasma, cryoprecipitate, or prothrombin complex concentrates (Grade 1B). • For the dosing of factor replacement in an emergency trauma situation, it is critical to determine if the patient has hemophilia A (factor VIII deficiency) or hemophilia B (factor IX deficiency) and to give the correct product. To raise factor VIII levels from zero to 100 percent, administer 50 international units/kg approximately every 12 hours (based on trough levels). To raise factor IX levels from zero to 100 percent, administer 100 international units/kg approximately every 18 to 24 hours (based on trough levels). For events with less severe bleeding risk than trauma, lower doses may be used. • Factor replacement dosing depends upon the indication (eg, type of bleeding, surgical intervention), the product employed, the weight of the patient, and whether treatment is prophylactic or "on demand." • We recommend the use of prophylactic treatment over "on demand" treatment for the prevention of significant side effects of repeated bleeding episodes (Grade 1A). Prophylactic therapy can be started after the age of three when central venous lines may not be uniformly required or withheld until it is clear that the patient has frequent bleeding episodes. <ul style="list-style-type: none"> • For mild to moderate bleeding in patients with mild hemophilia A (ie, factor VIII levels >5 percent of normal) we suggest the use of desmopressin over factor VIII-containing products (Grade 2C). • Factor VIII-containing products should be employed for those with hemophilia A not meeting these criteria. • Antifibrinolytic therapy is a useful adjunct for stabilizing clots in areas of increased fibrinolysis (eg, oral cavity, nasal bleeding, menorrhagia). (See 'Antifibrinolytic therapy' above.) • Long-term complications of the hemophilias include joint destruction with the possible need for synovectomy or joint replacement, infections transmitted by clotting factor concentrates with or without attendant liver disease, quality of life issues, and age-related comorbidities in the aging hemophilic patient. (See 'Long-term complications' above.)
--	---

Primärstudien

Eine Suche nach Primärstudien wurde nicht in Auftrag gegeben.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) am 30.10.2016

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Hemophilia A] explode all trees
2	hemophilia* or haemophilia*:ti,ab,kw
3	factor deficien* 8:ti,ab,kw
4	factor deficien* VIII:ti,ab,kw
5	#1 or #2 or #3 or #4
6	Publication Year from 2016 to 2016

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 30.10.2016

#	Suchfrage
1	"hemophilia a"[MeSH]
2	(hemophilia*[Title/Abstract]) OR haemophilia*[Title/Abstract]
3	((factor[Title/Abstract]) AND deficien*[Title/Abstract]) AND VIII[Title/Abstract]
4	((factor[Title/Abstract]) AND deficien*[Title/Abstract]) AND 8[Title/Abstract]
5	((#1) OR #2) OR #3) OR #4
6	(((((drug[Title/Abstract]) OR (drug therap*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract])
7	#5 AND #6
8	(#7) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
9	(#7) AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
10	#8 OR #9
11	(#10) AND Publication date from 2016/01/01 to 2016/10/30
12	#11 NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 30.10.2016

#	Suchfrage
1	"hemophilia a"[MeSH]
2	(hemophilia*[Title/Abstract]) OR haemophilia*[Title/Abstract]
3	#1 OR #2
#4	(#) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title/Abstract])
	(#N) AND Publication date from 2016/01/01 to 2016/10/31

Literatur:

1. **Castro HE, Briceno MF, Casas CP, Rueda JD.** The history and evolution of the clinical effectiveness of haemophilia type a treatment: a systematic review. Indian J Hematol Blood Transfus 2014;30(1):1-11.
2. **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. Semin Thromb Hemost 2013;39(7):752-766.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGBV – Efmoroctocog alfa, vom 16. Juni 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 01.11.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2615/2016-06-16_AM-RL-XII_Efmoroctocog-alfa_D-195_BAnz.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGBV – Turoctocog alfa, vom 03. Juli 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 01.11.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2026/2014-07-03_AM-RL-XII_Turoctocog%20alfa_2014-01-15-D-092_BAnz.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Simoctocog alfa, vom 07. Mai 2015 [online]. 07.05.2015. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 16.02.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2245/2015-05-07_AM-RL-XII_Simoctocog%20alfa_2014-11-15-D-140_BAnz.pdf.
6. **Hoots WK, Shapiro AD.** Treatment of hemophilia [online]. In: UpToDate. September 2016. 2016. [Zugriff: 01.11.2016]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hemophilia/>.
7. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Efmoroctocog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag A15-54 [online]. 30.03.2016. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 01.11.2016]. (IQWiG-Berichte Band 376). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-54_Efmoroctocog%20alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
8. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Simoctocog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung Auftrag A14-41 [online]. 11.02.2015. Köln (GER): IQWiG 2015. [Zugriff: 16.02.2016]. (IQWiG - Berichte; Band 277). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-41_Simoctocog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
9. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Therapie von Hämophilie-Patienten. Rapid Report A13-07 [online]. 28.05.2015. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 16.02.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 305). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-07_Rapid-Report_Therapie-von-Haemophilie-Patienten.pdf.

10. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Turoctocog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag A14-08 [online]. 10.04.2014. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 16.02.2016]. (IQWiG-Berichte Band 218). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-04_Turoctocog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
11. **Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, Stobart K, Chan AK.** Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2011(9):CD003429. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003429.pub4/abstract>.
12. **Oldenburg J, Brackmann HH.** Prophylaxis in adult patients with severe haemophilia A. Thromb Res 2014;134 Suppl 1:S33-37.
13. **Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al.** Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia 2013;19(1):e1-47.
14. **Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU).** Treatment of Hemophilia A and B and von Willebrand disease: A Systematic Review. Stockholm (SWE); SBU; 2011.