



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

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

**Rurioctocog alfa pegol**

Vom 1. November 2018

**Inhalt**

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Bürokratiekosten .....	15
4.	Verfahrensablauf .....	15
5.	Beschluss .....	17
6.	Anhang.....	21
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	21
<b>A.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b> .....	<b>24</b>
1.	Bewertungsgrundlagen.....	24
2.	Bewertungsentscheidung .....	24
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	24
2.2	Nutzenbewertung .....	24
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	24
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	24
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	24
2.2.4	Therapiekosten.....	24
<b>B.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> ....	<b>25</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	26
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	30
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	31
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	31
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	32
5.1	Stellungnahme der Shire Deutschland GmbH .....	32
5.2	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	43

5.3	Stellungnahme der Bayer Vital GmbH .....	48
5.4	Stellungnahme der DGHO und GTH .....	57
5.5	Stellungnahme des vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	71
5.6	Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH .....	76
<b>C.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>87</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	87
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	97

## **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 Wirkstoffes Rurioctocog alfa pegol ist der 15. Februar 2018. Abweichend von § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO wurde dem pharmazeutischen Unternehmer mit Schreiben vom 5. April 2018 mitgeteilt, dass das Dossier zum Wirkstoff Rurioctocog alfa pegol drei Monate nach dem Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens, spätestens jedoch bis zum 15. Mai 2018, beim G-BA einzureichen ist. Das abschließende Dossier wurde fristgerecht am 15. Mai 2018 beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. August 2018 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 Rurioctocog alfa pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der

Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Rurioctocog alfa pegol nicht abgestellt.

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

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) gemäß Fachinformation**

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

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

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

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

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

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

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

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

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

zu 1. Für die Therapie der Hämophilie A sind aktuell Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

- Rekombinante Faktor VIII-Präparate beinhalten das gentechnisch hergestellte humane Faktor VIII-Glykoprotein. Die Faktor VIII-Glykoproteine unterscheiden sich unter anderem durch die Länge ihrer Seitenketten.
  - Octocog alfa beinhaltet das natürliche menschliche Faktor VIII-Glykoprotein mit der vollständigen Aminosäuresequenz<sup>2</sup>.
  - 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<sup>2</sup>.
  - Efmoroctocog alfa besitzt gegenüber dem natürlichen Faktor VIII-Glykoprotein eine verkürzte Seitenkette, kovalent gebunden an die Fc-Domäne des humanen Immunglobulins G1.
  - Lonoctocog alfa ist ein einkettiges Polypeptid mit einer verkürzten B-Domäne, die eine kovalente Verbindung der schweren und leichten Kette des Faktor VIII erlaubt.

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

- Humane Plasma Faktor VIII-Präparate<sup>2</sup> enthalten das aus Kryopräzipitaten gewonnene humanidentische Faktor VIII-Glykoprotein: Sie werden aus großen menschlichen Plasmapools gewonnen und sind zur Behandlung und zur Prophylaxe bei Hämophilie A zugelassen.
- Eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A-Patienten mit Faktor VIII-Inhibitor zugelassen.
- Ein rekombinantes Blutgerinnungsfaktor VIIa-Präparat (Wirkstoff: Eptacog alfa) ist zur Behandlung von Blutungen und Prophylaxe von Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen u.a. bei Patienten mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktor VIII zugelassen. Zur dauerhaften Behandlung der substitutionspflichtigen mittelschweren bis schweren Hämophilie A ist es nicht zugelassen.
- Emicizumab ist ein bispezifischer Antikörper, welcher die aktivierten Faktoren IX und Faktor X verbindet, um die Funktion des fehlenden aktivierten Faktor VIII wiederherzustellen. Emicizumab ist ausschließlich für die Routineprophylaxe von Patienten mit Hämophilie A und vorhandenen Faktor VIII-Hemmkörpern zugelassen.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

<sup>2</sup> Unterschiedliche Fertigarzneimittel verfügbar.

zu 3. Für die Behandlung von Hämophilie-Patienten ist die Richtlinie Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116b SGB V (Anlage 2, Nr. 2: Diagnostik und Versorgung von Patienten mit Gerinnungsstörungen (Hämophilie)) zu berücksichtigen.

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

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

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

Emicizumab sowie eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion sind nur bei Patienten mit vorhandenen Faktor VIII-Inhibitoren zugelassen und kommen daher für das vorliegende Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

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

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

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

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

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

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

#### Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Rurioctocog alfa pegol keine direkten Vergleichsstudien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Im Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer die beiden Zulassungsstudien 261201 und 261204 dar.

Bei der Studie 261201 handelt es sich um eine offene, zweiarmige Phase II/III-Studie zum Vergleich der Bedarfsbehandlung versus der prophylaktischen Behandlung mit Rurioctocog alfa pegol bei vorbehandelten jugendlichen (12 bis < 18 Jahre) und erwachsenen, männlichen Patienten ( $\geq 18$  bis 65 Jahre) mit schwerer Hämophilie A. Zusätzlich wurden an einer Teilpopulation der Studie pharmakokinetische Messungen im Vergleich zu Octocog alfa durchgeführt.

In der einarmigen Studie 261204 wurden vorbehandelte männliche Patienten mit schwerer Hämophilie A untersucht, die sich einem operativen oder anderen invasiven Eingriff unterziehen.

Die beiden vorgelegten Studien liegen der Zulassung zugrunde. Die Studien können vom G-BA nicht berücksichtigt werden, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zulassen. Geeignete Studien für einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie konnten nicht identifiziert werden.

Fazit:

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

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

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

Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zugrunde gelegt.

## **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 Adynovi® (Wirkstoff: Rurioctocog alfa pegol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. September 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004195/WC500243895.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004195/WC500243895.pdf)

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

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2018).

### Behandlungsdauer:

Behandlungsdauer bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (Prophylaxe)<sup>3</sup>:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus <sup>4</sup>	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/ Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi <sup>®</sup> )	kontinuierlich, 2 x wöchentlich	104	1	104
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor VIII-Mangel)				
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII				
Efmoroctocog alfa (Elocta <sup>®</sup> )	kontinuierlich alle 3 bis 5 Tage	73 - 122	1	73 - 122
Lonooctocog alfa (Afstyla <sup>®</sup> )	kontinuierlich 2 bis 3 x wöchentlich	104 - 156	1	104 - 156
Moroctocog alfa (ReFacto AF <sup>®</sup> )	kontinuierlich alle 2 bis 3 Tage	122 - 183	1	122 - 183
Octocog alfa <sup>5</sup> (z.B. Iblia <sup>®</sup> )	kontinuierlich 2 bis 3 x wöchentlich	104 - 156	1	104 - 156
Simooctocog alfa <sup>6</sup> (z.B. Nuwiq <sup>®</sup> )	kontinuierlich alle 2 bis 3 Tage	122 - 183	1	122 - 183
Turoctocog alfa <sup>7</sup> (NovoEight <sup>®</sup> )	kontinuierlich 3 x wöchentlich	156	1	156

<sup>3</sup> Die Kosten der Bedarfsbehandlung für Hämophilie A Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Schweregrad sind individuell verschieden und werden nicht dargestellt. Es wird der Verbrauch für eine Prophylaxe bei Vorliegen einer schweren Hämophilie A dargestellt und der Kostenberechnung zugrunde gelegt.

<sup>4</sup> Bei jüngeren Patienten können patientenindividuell kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

<sup>5</sup> Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Iblia<sup>®</sup>. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

<sup>6</sup> Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Nuwiq<sup>®</sup>. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

<sup>7</sup> Die Fachinformation zu Turoctocog alfa sieht verschiedene Therapieschemata vor: Entweder 20 – 40 I.E. pro kg Körpergewicht alle zwei Tage oder 20 – 50 I.E. pro kg Körpergewicht 3-mal pro Woche oder 40 – 60 I.E. pro kg Körpergewicht alle 3 Tage oder 2-mal pro Woche. Bei der Verbrauchsbestimmung wurde das Dosierungsschema mit der größten Verbrauchsspanne (20 bis 50 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht 3-mal pro Woche) verwendet. Der Verbrauch bei Anwendung der anderen Dosierungsschemas liegt innerhalb der errechneten Verbrauchsspanne.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus <sup>8</sup>	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/ Jahr
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII				
Human plasmatische Präparate <sup>9</sup> (z.B. Fanhdi®)	kontinuierlich alle 2 bis 3 Tage	122 - 183	1	122 - 183

### Verbrauch:

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

Es wird der theoretische Jahresverbrauch von Rurioctocog alfa pegol sowie der Wirkstoffe (Faktor VIII-Präparate) der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt, der zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A benötigt wird. Der Verbrauch wird gemäß der jeweiligen Fachinformation pro Injektion für die relevanten Altersgruppen (12 bis unter 18 Jahre und Erwachsene) berechnet. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht eines männlichen Erwachsenen von 85,0 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“, angenommen<sup>10</sup>. Für das zugrundeliegende Durchschnittsgewicht (kg) in der jeweiligen männlichen Altersgruppe von 12 bis unter 18 Jahren wurde der Mittelwert der Altersgruppe von 61,8 kg verwendet.

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

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

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

<sup>8</sup> Bei jüngeren Patienten können patientenindividuell kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

<sup>9</sup> Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Fanhdi®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

<sup>10</sup> Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 11.09.2018]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (I.E. pro kg KG)	Dosis/ Patient/ Behandlungstag (I.E.) <sup>16</sup>	Verbrauch nach Wirkstärke (I.E) pro Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke (DFL bzw. FER) <sup>11</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)	40 – 50 I.E.	<u>Erwachsene</u>	<u>Erwachsene</u>	104	<u>Erwachsene</u>
		3.400 – 4.250	1 x 2.000 1 x 1.000 1 x 500 bis 2 x 2.000 1 x 500		104 x 2.000 104 x 1.000 104 x 500 bis 208 x 2.000 104 x 500
		<u>12 - &lt;18 Jahre</u>	<u>12 - &lt;18 Jahre</u>		<u>12 - &lt;18 Jahre</u>
		2.472 – 3.090	1 x 2.000 1x 500 bis 1 x 2.000 1 x 1.000 1 x 500		104 x 2.000 104 x 500 bis 104 x 2.000 104 x 1.000 104 x 500
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor VIII-Mangel)					
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII					
Efmoroctocog alfa (Elocta®)	25 - 65 I.E.	<u>Erwachsene</u>	<u>Erwachsene</u>	73 - 122	<u>Erwachsene</u>
		2.125 – 5.525	1 x 2.000 1 x 250 bis 1 x 3.000 1 x 2.000 1 x 500 1 x 250		73 x 2.000 73 x 250 bis 122 x 3.000 122 x 2.000 122 x 500 122 x 250
		<u>12 - &lt;18 Jahre</u>	<u>12 - &lt;18 Jahre</u>		<u>12 - &lt;18 Jahre</u>
		1.545 – 4.017	1 x 1.000 1 x 500 1 x 250 bis 2 x 2.000 1 x 250		73 x 1.000 73 x 500 73 x 250 bis 244 x 2.000 122 x 250

<sup>11</sup> Der Jahresdurchschnittsverbrauch an Durchstechflaschen bzw. Fertigspritzen wurde auf die wirtschaftlichste Stückelung der benötigten I.E. pro Injektion bezogen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (I.E. pro kg KG)	Dosis/ Patient/ Behandlungstag (I.E.) <sup>16</sup>	Verbrauch nach Wirkstärke (I.E) pro Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke (DFL bzw. FER) <sup>11</sup>
Lonoctocog alfa (Afstyla®)	20 – 50 I.E.	<u>Erwachsene</u>	<u>Erwachsene</u>	104 - 156	<u>Erwachsene</u>
		1.700 – 4.250	1 x 1.500 1 x 250 bis 2 x 2.000 1 x 250		104 x 1.500 104 x 250 bis 312 x 2.000 156 x 250
		<u>12 - &lt;18 Jahre</u>	<u>12 - &lt;18 Jahre</u>		<u>12 - &lt;18 Jahre</u>
		1.236 – 3.090	1 x 1.000 1 x 250 bis 1 x 3.000 1 x 250		104 x 1.000 104 x 250 bis 156 x 3.000 156 x 250
Moroctocog alfa (ReFacto AF®)	20 - 40 I.E.	<u>Erwachsene</u>	<u>Erwachsene</u>	122 - 183	<u>Erwachsene</u>
		1.700 – 3.400	1 x 1.000 1 x 500 1 x 250 bis 1 x 3.000 1 x 500		122 x 1.000 122 x 500 122 x 250 bis 183 x 3.000 183 x 500
		<u>12 - &lt;18 Jahre</u>	<u>12 - &lt;18 Jahre</u>		<u>12 - &lt;18 Jahre</u>
		1.236 – 2.472	1 x 1.000 1 x 250 bis 1 x 2.000 1 x 500		122 x 1.000 122 x 250 bis 183 x 2.000 183 x 500
Octocog alfa <sup>5</sup> (z.B. Iblitas®)	20 - 40 I.E.	<u>Erwachsene</u>	<u>Erwachsene</u>	104 - 156	<u>Erwachsene</u>
		1.700 – 3.400	1 x 1.000 1 x 500 1 x 250 bis 1 x 3.000 1 x 500		104 x 1.000 104 x 500 104 x 250 bis 156 x 3.000 156 x 500
		<u>12 - &lt;18 Jahre</u>	<u>12 - &lt;18 Jahre</u>		<u>12 - &lt;18 Jahre</u>
		1.236 – 2.472	1 x 1.000 1 x 250 bis 1 x 2.000 1 x 500		104 x 1.000 104 x 250 bis 156 x 2.000 156 x 500

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (I.E. pro kg KG)	Dosis/ Patient/ Behandlungstag (I.E.) <sup>16</sup>	Verbrauch nach Wirkstärke (I.E) pro Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke (DFL bzw. FER) <sup>11</sup>
Simioctocog alfa <sup>6</sup> (z.B. Nuwiq®)	20 - 40 I.E.	<u>Erwachsene</u>	<u>Erwachsene</u>	122 - 183	<u>Erwachsene</u>
		1.700 – 3.400	1 x 1.000 1 x 500 1 x 250  bis 1 x 3.000 1 x 500		122 x 1.000 122 x 500 122 x 250  bis 183 x 3.000 183 x 500
		<u>12 - &lt;18 Jahre</u>	<u>12 - &lt;18 Jahre</u>		<u>12 - &lt;18 Jahre</u>
		1.236 – 2.472	1 x 1.000 1 x 250  bis 1 x 2.500		122 x 1.000 122 x 250  bis 183 x 2.500
Turoctocog alfa <sup>7</sup> (NovoEight®)	20 – 50 I.E.	<u>Erwachsene</u>	<u>Erwachsene</u>	156	<u>Erwachsene</u>
		1.700 – 4.250	1 x 1.500 1 x 250  bis 2 x 2.000 1x 250		156 x 1.500 156 x 250  bis 312 x 2.000 156 x 250
		<u>12 - &lt;18 Jahre</u>	<u>12 - &lt;18 Jahre</u>		<u>12 - &lt;18 Jahre</u>
		1.236 – 3.090	1 x 1.000 1 x 250  bis 1 x 3.000 1 x 250		156 x 1.000 156 x 250  bis 156 x 3.000 156 x 250

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (I.E. pro kg KG)	Dosis/ Patient/ Behandlungstag (I.E.) <sup>16</sup>	Verbrauch nach Wirkstärke (I.E) pro Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke (DFL bzw. FER) <sup>11</sup>
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII					
Humane plasmatische Präparate <sup>9</sup> (z.B. Fanhdi®)	20 – 40 I.E.	<u>Erwachsene</u>	<u>Erwachsene</u>	122 - 183	<u>Erwachsene</u>
		1.700 – 3.400	1 x 1.500 1 x 250 bis 2 x 1.500 1 x 500		122 x 1.500 122 x 250 bis 366 x 1.500 183 x 500
		<u>12 - &lt;18 Jahre</u>	<u>12 - &lt;18 Jahre</u>		<u>12 - &lt;18 Jahre</u>
		1.236 – 2.472	1 x 1.000 1 x 250 bis 1 x 1.500 1 x 1.000		122 x 1.000 122 x 250 bis 183 x 1.500 183 x 1.000
DFL = Durchstechflasche, FER = Fertigspritze					

#### Kosten:

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

### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Herstellerabgabepreis zzgl. Mehrwertsteuer)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)	500 I.E.	696,15 €
	1.000 I.E.	1.392,30 €
	2.000 I.E.	2.784,60 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII		
Efmoroctocog alfa (Elocta®)	250 I.E.	280,25 €
	500 I.E.	560,49 €
	1.000 I.E.	1.120,98 €
	1.500 I.E.	1.681,47 €
	2.000 I.E.	2.241,96 €
	3.000 I.E.	3.362,94 €
Lonoctocog alfa (Afstyla®)	250 I.E.	276,08 €
	500 I.E.	552,16 €
	1.000 I.E.	1.104,32 €
	1.500 I.E.	1.656,48 €
	2.000 I.E.	2.208,64 €
	3.000 I.E.	3.312,96 €
Moroctocog alfa (ReFacto AF®)	250 I.E.	288,58 €
	500 I.E.	577,15 €
	1.000 I.E.	1.154,30 €
	2.000 I.E.	2.308,60 €
	3.000 I.E.	3.462,90 €
Octocog alfa (z.B. Iblia®)	250 I.E.	315,35 €
	500 I.E.	630,70 €
	1.000 I.E.	1.261,40 €
	2.000 I.E.	2.522,80 €
	3.000 I.E.	3.784,20 €
Simoctocog alfa (z.B. Nuwiq®)	250 I.E.	260,31 €
	500 I.E.	520,63 €
	1.000 I.E.	1.041,25 €
	2.000 I.E.	2.082,50 €
	2.500 I.E.	2.603,13 €
	3.000 I.E.	3.123,75 €
	4.000 I.E.	4.165,00 €
Turoctocog alfa (NovoEight®)	250 I.E.	246,93 €
	500 I.E.	493,85 €
	1.000 I.E.	987,70 €
	1.500 I.E.	1.481,55 €
	2.000 I.E.	1.975,40 €
	3.000 I.E.	2.963,10 €
	Human plasmatische Präparate	
Human plasmatische Präparate (z.B. Fanhdi®)	250 I.E.	246,93 €
	500 I.E.	493,85 €
	1.000 I.E.	987,70 €
	1.500 I.E.	1.481,55 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2018

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

### **3. Bürokratiekosten**

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

### **4. Verfahrensablauf**

Nach Erteilung der Zulassung durch die Europäische Kommission am 8. Januar 2018 fand eine Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA im Unterausschuss Arzneimittel am 8. Mai 2018 statt.

Am 15. Mai 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Rurioctocog alfa pegol beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 16. Mai 2018 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Rurioctocog alfa pegol beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. August 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. August 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. September 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 24. September 2018 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 23. Oktober 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. November 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	8. Mai 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	18. September 2018	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. September 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	2. Oktober 2018 16. Oktober 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. Oktober 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. November 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. November 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# Beschluss



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

Vom 1. November 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. November 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. August 2018 (BAnz AT 08.11.2018 B1), wie folgt zu ändern:

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

## **Rurioctocog alfa pegol**

Beschluss vom: 1. November 2018  
In Kraft getreten am: 1. November 2018  
BAnz AT 21.11.2018 B1

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 8. Januar 2018):**

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

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Rurioctocog alfa pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

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

ca. 2.840 – 3.190 Patienten

### **3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Adynovi® (Wirkstoff: Rurioctocog alfa pegol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. September 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004195/WC500243895.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004195/WC500243895.pdf)

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

#### 4. Therapiekosten

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

##### Jahrestherapiekosten<sup>12</sup>:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patient	
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>		
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi <sup>®</sup> )	Erwachsene	506.797,20 € - 651.596,40 €
	12 - <18 Jahre	361.998,00 € - 506.797,20 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>		
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII		
Efmoroctocog alfa (Elocta <sup>®</sup> )	Erwachsene	184.120,97 € - 786.367,47 €
	12 - <18 Jahre	143.205,20 € - 581.228,13 €
Lonoctocog alfa (Afstyla <sup>®</sup> )	Erwachsene	200.986,24 € - 732.164,16 €
	12 - <18 Jahre	143.561,60 € - 559.890,24 €
Morooctocog alfa (Refacto AF <sup>®</sup> )	Erwachsene	246.443,05 € - 739.329,15 €
	12 - <18 Jahre	176.030,75 € - 528.092,25 €
Octocog alfa (z.B. Iblia <sup>®</sup> ) <sup>13</sup>	Erwachsene	229.574,80 € - 688.724,40 €
	12 - <18 Jahre	163.982,00 € - 491.946,00 €
Simooctocog alfa (Nuwiq <sup>®</sup> ) <sup>14</sup>	Erwachsene	222.306,88 € - 666.920,63 €
	12 - <18 Jahre	158.790,63 € - 476.371,88 €
Turoctocog alfa (NovoEight <sup>®</sup> )	Erwachsene	269.642,10 € - 654.845,10 €
	12 - <18 Jahre	192.601,50 € - 500.763,90 €
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII		
Human plasmatische Präparate (z.B. Fanhdi <sup>®</sup> ) <sup>15</sup>	Erwachsene	210.873,95 € - 632.621,85 €
	12 - <18 Jahre	150.624,25 € - 451.872,75 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.10.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

<sup>12</sup> Die Preise unterliegen nicht der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV).

<sup>13</sup> Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Iblia<sup>®</sup>. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

<sup>14</sup> Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Nuwiq<sup>®</sup>. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

<sup>15</sup> Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Fanhdi<sup>®</sup>. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

**II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. November 2018 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 1. November 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



**Bundesministerium für Gesundheit**

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

Vom 1. November 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. November 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. August 2018 (BAnz AT 08.11.2018 B1), wie folgt zu ändern:

I.

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

**Rurioctocog alfa pegol**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 8. Januar 2018):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

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

ca. 2 840 bis 3 190 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Adynovi® (Wirkstoff: Rurioctocog alfa pegol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. September 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004195/WC500243895.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004195/WC500243895.pdf)

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

4. Therapiekosten

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

Jahrestherapiekosten<sup>1</sup>:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient	
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)	Erwachsene	506 797,20 € – 651 596,40 €
	12 – < 18 Jahre	361 998,00 € – 506 797,20 €

<sup>1</sup> Die Preise unterliegen nicht der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV).



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>		
<b>Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII</b>		
Efmoroctocog alfa (Elocta <sup>®</sup> )	Erwachsene	184 120,97 € – 786 367,47 €
	12 – < 18 Jahre	143 205,20 € – 581 228,13 €
Lonoctocog alfa (Afstyla <sup>®</sup> )	Erwachsene	200 986,24 € – 732 164,16 €
	12 – < 18 Jahre	143 561,60 € – 559 890,24 €
Moroctocog alfa (Refacto AF <sup>®</sup> )	Erwachsene	246 443,05 € – 739 329,15 €
	12 – < 18 Jahre	176 030,75 € – 528 092,25 €
Octocog alfa (z. B. Iblia <sup>®</sup> ) <sup>2</sup>	Erwachsene	229 574,80 € – 688 724,40 €
	12 – < 18 Jahre	163 982,00 € – 491 946,00 €
Simoctocog alfa (Nuwiq <sup>®</sup> ) <sup>3</sup>	Erwachsene	222 306,88 € – 666 920,63 €
	12 – < 18 Jahre	158 790,63 € – 476 371,88 €
Turoctocog alfa (NovoEight <sup>®</sup> )	Erwachsene	269 642,10 € – 654 845,10 €
	12 – < 18 Jahre	192 601,50 € – 500 763,90 €
<b>Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII</b>		
Human plasmatische Präparate (z. B. Fanhdi <sup>®</sup> ) <sup>4</sup>	Erwachsene	210 873,95 € – 632 621,85 €
	12 – < 18 Jahre	150 624,25 € – 451 872,75 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. November 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 1. November 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

<sup>2</sup> Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Iblia<sup>®</sup>. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

<sup>3</sup> Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Nuwiq<sup>®</sup>. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

<sup>4</sup> Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Fanhdi<sup>®</sup>. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

## **A. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. Mai 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Rurioctocog alfa pegol eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. August 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

#### **2.2 Nutzenbewertung**

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

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

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

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

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

##### **2.2.4 Therapiekosten**

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

## **B. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

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

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

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

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Rurioctocog alfa pegol



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Rurioctocog alfa pegol

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Rurioctocog alfa pegol
- **Handelsname:** Adynovi®
- **Therapeutisches Gebiet:** Hämophilie A (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Shire Deutschland GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.05.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.08.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.09.2018
- **Beschlussfassung:** Anfang November 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 6 SGB V. Der Verfahrensstart wurde auf den 15. Mai 2018 festgelegt.

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-05-15-D-356)

- [Modul 1 \(120,2 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2424/2018-05-15\\_Modul1\\_Rurioctocog\\_alfa\\_pegol.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2424/2018-05-15_Modul1_Rurioctocog_alfa_pegol.pdf))
- [Modul 2 \(173,9 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2425/2018-05-15\\_Modul2\\_Rurioctocog\\_alfa\\_pegol.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2425/2018-05-15_Modul2_Rurioctocog_alfa_pegol.pdf))
- [Modul 3 \(1,2 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2426/2018-05-15\\_Modul\\_3A\\_Rurioctocog\\_alfa\\_pegol.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2426/2018-05-15_Modul_3A_Rurioctocog_alfa_pegol.pdf))
- [Modul 4 \(2,3 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2427/2018-05-15\\_Modul4A\\_Rurioctocog\\_alfa\\_pegol.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2427/2018-05-15_Modul4A_Rurioctocog_alfa_pegol.pdf))

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/365/>

15.08.2018

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (672,8 kB, PDF)

([https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2429/2018-05-15\\_Informationen-zVT\\_Rurioctocog-alfa-pegol-D-356.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2429/2018-05-15_Informationen-zVT_Rurioctocog-alfa-pegol-D-356.pdf))

### Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)

„Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel)“

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate.

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

Stand der Information: Mai 2018

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

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.08.2018 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(212,6 kB, PDF\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2428/2018-05-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Rurioctocog-alfa-pegol-D-356.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2428/2018-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Rurioctocog-alfa-pegol-D-356.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.09.2018
- Mündliche Anhörung: 24.09.2018

Bitte melden Sie sich bis zum 17.09.2018 [per E-Mail](#)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\\_AnIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc))

## Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/365/>

15.08.2018

Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.09.2018** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/> (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Rurioctocog%20alfa%20pegol%20-%202018-05-15-D-356>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Rurioctocog alfa pegol - 2018-05-15-D-356*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 24.09.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 17.09.2018 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang November 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 24.09.2018 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Shire Deutschland GmbH	03.09.2018
Roche Pharma AG	22.08.2018
Bayer Vital GmbH	27.08.2018
GTH - Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	01.09.2018
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.09.2018
Swedish Orphan Biovitrum GmbH	05.09.2018

### 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
<b>Shire Deutschland GmbH</b>						
Turecek, Hr. Prof. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Halbritter, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Höer, Fr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Keßel, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Roche Pharma AG</b>						
Schlagmüller, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Zortel, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Bayer Vital GmbH</b>						
Mir Kunze, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>GTH - Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung</b>						
Klamroth, Hr. Priv.Doiz.Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
<b>DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</b>						
Wörmann, Hr. Prof. Dr. med.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.</b>						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Swedish Orphan Biovitrum GmbH</b>						
Reichert, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Groth, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

## **5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens**

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

### **5.1 Stellungnahme der Shire Deutschland GmbH**

Datum	03.09.2018
Stellungnahme zu	Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)
Stellungnahme von	Shire Deutschland GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Shire nimmt nachfolgend in den Teilen 1 und 2 Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren zu Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) im Anwendungsgebiet: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (Shire 2018a, 2018b).</p> <p><b>Inhalt der Stellungnahme:</b></p> <p><b>Teil 1:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Einleitung zur Stellungnahme</li> <li>2. Einschränkung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) auf Efmoroctocog alfa (Elocta®)</li> <li>3. Fazit</li> </ol> <p><b>Teil 2:</b> Stellungnahme zu spezifischen Aspekten</p>	
<p><b>1. Einleitung zur Stellungnahme</b></p> <p>Im Dossier für die Nutzenbewertung von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) im Anwendungsgebiet „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A“ konnte auf Grund der Studienlage für Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) kein Nachweis für einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT von Shire erbracht werden.</p> <p>Die einzige aktuell in Deutschland zugelassene Behandlungsoption für Patienten mit Hämophilie A durch angeborenen Faktor VIII (FVIII)-Mangel ist der anlassbedingte oder kontinuierliche Ersatz des fehlenden FVIII durch entsprechende Produkte. Der grundsätzliche Wirkmechanismus des substituierten FVIII ist dabei über alle Produkte hinweg gleich. Die hauptsächlichen Unterschiede liegen in der Herstellungsweise, Sicherheit, sowie in den pharmakokinetischen Eigenschaften (mittlere Verweildauer, Clearance (CL), Area under the curve (AUC)) der einzelnen FVIII-Präparate. Somit</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erklärt es sich, dass bei der Beurteilung des Schaden-Nutzenverhältnisses von FVIII-Produkten im Rahmen ihrer Zulassung neben der Ermittlung der hämostatischen Wirksamkeit die Bewertung der Immunogenität, insbesondere das Auftreten von neutralisierenden Antikörpern gegen FVIII, eine zentrale Rolle einnimmt. Daher werden von der EMA für die Zulassung einarmige, nicht vergleichende Studien gefordert, die einen besonderen Fokus auf die Pharmakokinetik legen, da die pharmakokinetischen Parameter nach Einschätzung der EMA als bestes Surrogat für die Wirksamkeit der FVIII-Präparate dienen. Darüber hinaus ist die Hämophilie A eine seltene Erkrankung, weshalb die Zahl der Patienten, die für klinische Studien zur Verfügung steht, begrenzt ist und folglich vergleichende Studien nur schwer umsetzbar sind.</p> <p>Vor diesem Hintergrund sind die verfügbaren Studien nicht geeignet, den Zusatznutzen von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi<sup>®</sup>) gegenüber der ZVT im direkten Vergleich nachzuweisen. Ein adjustierter indirekter Vergleich ist auf Basis von einarmigen Studien nicht möglich. Ein nicht adjustierter Vergleich wäre nur bei dramatischen Effekten vertretbar.</p> <p>Das IQWiG kommt in der Dossierbewertung A18-32 (IQWiG 2018) zur gleichen Schlussfolgerung: <i>„Zusammenfassend gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Rurioctocog alfa pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</i></p> <p>In der restlichen Dossierbewertung erkennt das IQWiG an, dass die Angaben von Shire, so sie in die Bewertung mit eingeflossen sind, nachvollziehbar und plausibel sind. Dies betrifft insbesondere die Punkte: Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Vollständigkeit der Literaturrecherche, Darstellung der Epidemiologie und Ableitung der Kosten.</p> <p>Durch die sehr sachliche und inhaltlich nachvollziehbare Bewertung des IQWiG ergibt sich für Shire auch keine Notwendigkeit für eine Richtigstellung im allgemeinen oder spezifischen Teil der Stellungnahme.</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Grundsätzlich bleibt nur anzumerken, dass sowohl die Einschätzung von Shire als auch die Einschätzung des IQWiG auf der (mangelnden) Verfügbarkeit von geeigneter Evidenz basieren und nicht eine Bewertung der Studienergebnisse für Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) darstellen. In den Zulassungsstudien zeigte sich, dass eine bedeutsame Verringerung der Applikationshäufigkeit unter Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) erreicht werden konnte. Beträgt die übliche Applikationsfrequenz von Wirkstoffen ohne verlängerte Halbwertszeit bei prophylaktischen Behandlungsregimen im Bereich der Hämophilie A eine Injektion alle zwei bis drei Tage, so konnten diese Intervalle deutlich verlängert werden. Unter Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) musste nur eine Injektion alle drei bis vier Tage vorgenommen werden. Dies zeigt sich in der etwa doppelt so hohen AUC, einer um ca. die Hälfte reduzierten CL, sowie einer etwa 1,4- bis 1,5-fach längeren mittleren Verweildauer des Wirkstoffmoleküls im Körper. Dabei konnte eine mediane annualisierte Blutungsrate von 1,9 für die Patienten im Prophylaxe Arm der entsprechenden Zulassungsstudie ermittelt werden. Darüber hinaus konnte unter Behandlung mit Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) eine Auflösung von Zielgelenken festgestellt werden. Nach insgesamt 18 Monaten waren von 89 zu Beginn der Studien festgestellten Zielgelenken 75 nicht mehr feststellbar und konnten somit für aufgelöst erklärt werden.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Diese haben keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
<p><b>2. Einschränkung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) auf Efmoroctocog alfa (Elocta®)</b></p> <p>Aus Sicht von Shire ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT), nämlich rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren, nicht zielführend, da diese den aktuellen Stand der Versorgung nicht ausreichend berücksichtigt. Dementsprechend sollte die ZVT wie bereits im Nutzendossier von Shire ausgeführt dahingehend eingeschränkt werden, dass einzig FVIII-Produkte mit verlängerter Halbwertszeit die ZVT im Anwendungsgebiet darstellen. Für die Behandlung der Hämophilie A ist bislang lediglich ein einziges FVIII-Produkt mit verlängerter Halbwertszeit zugelassen: Efmoroctocog alfa (Elocta®). Efmoroctocog</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>alfa (Elocta<sup>®</sup>) hat bereits eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durchlaufen.</p> <p>Shire sieht für Rurioctocog alfa pegol (Adynovi<sup>®</sup>) eine Vergleichbarkeit nur gegenüber in der Wirkdauer verlängerten, rekombinanten FVIII-Präparaten der dritten Generation gegeben. Diese Sichtweise steht auch im Einklang mit der Position der Fachgesellschaften (Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) und Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)), die in mehreren Verfahren zu FVIII-Präparaten die Festlegung des Herstellers auf einen rekombinanten Wirkstoff als ZVT geteilt haben. Im Verfahren zum Faktor IX-Präparat Nonacog beta pegol wurde zudem explizit darauf hingewiesen, dass die Einführung von in der Halbwertszeit verlängerten Präparaten bereits zu einer Veränderung in der Regelversorgung geführt hat. Mit diesen ist eine effektive Prophylaxe realisierbar, die mit herkömmlichen Faktor IX Präparaten nicht immer durchführbar ist.</p> <p>In der Stellungnahme der GTH und der DGHO findet sich unter anderem folgender Passus:</p> <p><i>„Die Wahl von herkömmlichen plasmatischen oder rekombinanten FIX-Produkten als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ist nicht mehr angemessen. Geeignet ist der Vergleich mit den halbwertszeitverlängerten FIX-Produkten, die kürzlich auch im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewertet wurden.“ (Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. 2018)</i></p> <p>Die Aussagen wurden zwar im Kontext der Behandlung von Patienten mit Hämophilie B getroffen, sind aber aus Sicht von Shire auch auf die Situation von Patienten mit Hämophilie A unter Therapie mit FVIII-Produkten übertragbar.</p> <p>Im Wesentlichen basiert die Einschätzung zur Relevanz der in der Halbwertszeit verlängerten, rekombinanten FVIII-Präparate der dritten Generation im Anwendungsgebiet Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A auf der</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sicherheit und Qualität der Präparate und deren genauer Wirkweise.</p> <p>Bedingt durch den Herstellungsprozess sind FVIII-Präparate der dritten Generation, wie Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®), als Endprodukt vollkommen frei von Proteinen humanen oder tierischen Ursprungs. Dadurch haben sie den auf dem Herstellungsprozess basierenden Vorteil, dass die Gefahr einer Kontamination mit Pathogenen, wie durch Blut übertragenen Viren und Prionen, verglichen mit plasmatischen FVIII-Produkten ausgeschlossen ist. Zudem können je nach Produkt plasmatische FVIII-Präparate neben dem eigentlichen FVIII weitere Plasmaproteine in unterschiedlicher Konzentration aufweisen. Es gibt Hinweise, dass einige dieser Plasmaproteine entzündungsfördernde Effekte haben könnten. Allgemein kann der Reinheitsgrad von rekombinanten gegenüber plasmatischen Produkten als höher beurteilt werden. Auch gegenüber rekombinanten FVIII-Präparaten der ersten und zweiten Generation, die tierische und/oder menschliche Proteine entweder im Zellkulturmedium oder im finalen Konzentrat enthalten, besteht dieser Vorteil. Dies führt dazu, dass der Einsatz von rekombinanten Produkten in der Empfehlung der Europäischen interdisziplinären Arbeitsgruppe und in internationalen Leitlinien entsprechend angeraten wird (Ludlam et al. 2005). Auch auf Seite der Patienten gibt es eine starke Präferenz für Produkte mit hoher Sicherheit. Dieser auf dem Herstellungsprozess beruhende immanente Vorteil von rekombinanten FVIII-Präparaten der dritten Generation sollte bei ansonst gleicher Datenlänge zur Wirksamkeit, entsprechend berücksichtigt werden.</p> <p>Zudem sollte bei der Bewertung von FVIII-Präparaten auch deren pharmakokinetische Beurteilung einschließlich der Halbwertszeit in die Wahl der ZVT mit einfließen. Dementsprechend wären für in der Halbwertszeit verlängerte Präparate andere in der Halbwertszeit verlängerte Präparate eine geeignete ZVT und bei der Bewertung von Präparaten mit Standardhalbwertszeit andere Präparate mit einer Standardhalbwertszeit. Dies würde eine sachgerechte Beurteilung des Zusatznutzens der jeweiligen Behandlungsoption gemessen an den spezifischen Therapiezielen ermöglichen. Dazu muss berücksichtigt werden, dass Präparate mit verlängerter Halbwertszeit und Präparate mit Standardhalbwertszeit zwar grundsätzlich die gleichen therapeutischen Ziele verfolgen, jedoch individuelle, pharmakokinetische Therapieziele beim Einsatz der beiden Produktkategorien sehr</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unterschiedlich ausfallen können. Die Verhütung von Blutungen, sowie deren Komplikationen und Folgeschäden, sind die relevanten primären Therapieziele insbesondere der prophylaktischen Behandlung der Hämophilie A bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren. Diese Therapieziele können unter Einsatz von in der Halbwertszeit verlängerten Präparaten in einer Weise adressiert werden, die bei einem FVIII-Konzentrat mit einer Standardhalbwertszeit nicht möglich ist. Um vergleichbare Talspiegel bei gleicher Injektionsfrequenz zu erhalten, müssten deutlich höhere Mengen an FVIII-Konzentraten mit Standardhalbwertszeit eingesetzt werden. Ein solcher Einsatz wäre nicht nur medizinisch häufig nicht sinnvoll, sondern auch unwirtschaftlich. Jene Unwirtschaftlichkeit zeigt sich bspw. in den Daten der Zulassungsstudie PROLONG-ATE, in der Patienten, die vor Studienbeginn prophylaktisch mit Octocog alfa (Advate®) behandelt wurden, eine Reduktion der Applikationshäufigkeit bei höheren durchschnittlichen Dosierungen pro Applikation verzeichneten und somit insgesamt eine Reduktion des durchschnittlichen wöchentlichen Verbrauchs in I.E. pro kg um 14 % gegenüber der Vor-Studien-Prophylaxe bei gleichzeitig vergleichbaren Wirksamkeitsergebnissen erzielten, nachdem sie mit Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) behandelt wurden. Ein Vergleich von in der Halbwertszeit verlängerten Präparaten gegenüber Präparaten mit Standardhalbwertszeit ist insofern nicht sinnstiftend, da beide Therapien unterschiedliche individuelle pharmakokinetische Zielsetzungen adressieren.</p> <p>Bisher war ein entsprechender Vergleich in der Hämophilie A nicht möglich, da es keine zugelassenen in der Halbwertszeit verlängerten Präparate gab. Das einzige aktuell in Deutschland zugelassene FVIII-Präparat, das neben Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) in seiner Halbwertszeit verlängert ist, ist Efmoroctocog alfa (Elocta®). In einem aktuellen, systematischen Review basierend auf publizierter Literatur und regulatorischen Reports wurden verschiedene pharmakokinetische Parameter rekombinanter FVIII-Wirkstoffe und deren Technologien verglichen und lediglich Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) wie Efmoroctocog alfa (Elocta®) als Wirkstoffe mit verlängerter Halbwertszeit klassifiziert (Mahlangu et al. 2018). Somit konnten beim Verfahren zu Efmoroctocog alfa (Elocta®) keine in der Halbwertszeit verlängerten Präparate berücksichtigt werden, womit Produkte mit Standardhalbwertszeit in Ermangelung von Alternativen als ZVT herangezogen werden mussten. Mit Rurioctocog alfa pegol</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</p> <p>(z.B. Entwicklung einer Hemm-körperhämophilie) oder des Sicherheitsrisikos (z.B. Infektionsrisiko) evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor VIII-Präparate regelhaft in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) vorzuziehen sind. Dies trifft auch auf rekombinante Faktor VIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit zu, welche</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(Adynovi®) besteht nun erstmals die Möglichkeit, eine ZVT innerhalb der Kategorie von in der Halbwertszeit verlängerten FVIII-Produkten zu berücksichtigen.	von der zweckmäßigen Vergleichstherapie gleichermaßen umfasst sind.
<p><b>3. Fazit</b></p> <p>Im Dossier für die Nutzenbewertung von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) im Anwendungsgebiet Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren stimmt Shire mit der Einschätzung des IQWiG überein, dass auf Grund der Studienlage (fehlende anforderungskonforme Evidenz) keine Bewertung des Zusatznutzens von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich ist. Hinsichtlich der Festlegung dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie vertritt Shire hingegen abweichend zu der Einschätzung des G-BA die Ansicht, dass für diese allein in der Halbwertszeit verlängerte Präparate in Frage kommen. Auf ebendiese beziehen sich auch sämtliche Ausführungen zur Bewertung des Zusatznutzens im Dossier. Für Hämophilie A ist bislang lediglich ein einziges FVIII-Produkt mit verlängerter Halbwertszeit zugelassen, Efmoroctocog alfa (Elocta®). Dieses hat bereits eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durchlaufen. Diese Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie würde den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis im Anwendungsgebiet widerspiegeln und in geeigneter Weise sowohl die erhöhte Sicherheit von Faktorpräparaten der dritten Generation als auch die unterschiedlichen individuellen pharmakologischen Therapieziele, die unter einer Behandlung mit in der Halbwertszeit verlängerten Produkten erreicht werden können, berücksichtigen.</p> <p>Ungeachtet dessen ist der medizinische Nutzen, der von der EMA bei der Zulassungserteilung anerkannt wurde, unbestritten. In klinischen Studien konnten unter Verwendung von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) hinsichtlich relevanter pharmakokinetischer Parameter deutliche Vorteile gegenüber rekombinanten FVIII-Produkten mit Standardhalbwertszeit erzielt werden. Hierbei zählen die Erhöhung der AUC und die Verminderung der CL zu wichtigen Endpunkten bezüglich der Überprüfung der Parameter der Wirksamkeit von FVIII-Produkten.</p>	<p>Siehe obige Ausführungen.</p> <p>Die weiteren allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Diese haben keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

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

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Shire Deutschland 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)

## Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. 2018. *Gemeinsame Stellungnahme der GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nonacog beta pegol. Vorgangsnummer 2017-11-01-D-322*. Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehenutzenbewertung/nonacog/nonacog-gth-dgho-stellungnahme.pdf>, abgerufen am: 22.08.2018.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2018. *Rurioctocog alfa pegol (Hämophilie A) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: IQWiG-Berichte – Nr. 658. Auftrag: A18-32*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2428/2018-05-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Rurioctocog-alfa-pegol-D-356.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2428/2018-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Rurioctocog-alfa-pegol-D-356.pdf), abgerufen am: 31.08.2018.
3. Ludlam C. A., Mannucci P. M. und Powderly, W. G. 2005. *Addressing current challenges in haemophilia care: consensus recommendations of a European Interdisciplinary Working Group*. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia* 11 (5), S. 433–437.
4. Mahlangu J., Young G., Hermans C., Blanchette V., Berntorp E. und Santagostino, E. 2018. *Defining extended half-life rFVIII-A critical review of the evidence*. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia* 24 (3), S. 348–358.
5. Shire 2018a. *Fachinformation: Adynovi 250 I.E, 500 I.E., 1000 I.E., 2000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: Februar 2018*. Verfügbar unter: <https://www.shire.de/-/media/shire/shireglobal/shiregermany/pdf/files/product%20information/fi-adynovi-5ml.pdf>, abgerufen am: 31.08.2018.
6. Shire 2018b. *Fachinformation: Adynovi 250 I.E, 500 I.E., 1000 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: Februar 2018*. Verfügbar unter: <https://www.shire.de/-/media/shire/shireglobal/shiregermany/pdf/files/product%20information/fi-adynovi-2ml.pdf>, abgerufen am: 31.08.2018.

## 5.2 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	22.August 2018
Stellungnahme zu	Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.08.2018 veröffentlichte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) die Nutzenbewertung zu Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) der Shire Deutschland GmbH.</p> <p>Folgende Aspekte möchte die Roche Pharma AG in der vorliegenden Indikation „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel)“ in einer allgemeinen Anmerkung aufgreifen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Operationalisierung des Endpunkts Blutungen als patientenrelevanter Endpunkt in der Hämophilie A</li></ul>	
<p>Einer der wichtigsten Endpunkte in der Hämophilie A zur Beurteilung der Effektivität einer Therapie ist die Blutungsrate. Dabei sind neben der Häufigkeit auch die Schwere bzw. das Ausmaß von Blutungen (in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen, entweder spontan oder infolge von Traumata) relevant.</p> <p>Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist für die pivotale Studie „261201“ der Endpunkt annualisierte Blutungsrate (ABR) als „<u>alle</u> Blutungsereignisse“ dargestellt (z.B. in Tabelle 4.39 und 4.40). Zusätzlich interessant aus patientenrelevanter Sicht wäre die Darstellung der ABR für „<u>behandelte</u> Blutungen“ in</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>jedem Arm, um eine Aussage über die Schwere der Blutungen zu bekommen. Auch Blutungsraten der behandelten Gelenk- und Zielgelenkblutungen könnten zu einem klareren Bild über die Vorteile des zu bewertenden Arzneimittels in der prophylaktischen Anwendung gegenüber der Bedarfsbehandlung führen. Die internationale Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseologie (International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)) hat diese Definitionen in einer Übersichtsarbeit als die relevanten Zielkriterien in der Hämophilie definiert (1).</p> <p>Die Roche Pharma AG ist daher der Ansicht, dass in der Endpunktdomäne Morbidität eine vollumfängliche Betrachtung aller klinisch relevanten Blutungsarten berücksichtigt werden sollte.</p>	<p>Im Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer die beiden Zulassungsstudien 261201 und 261204 dar.</p> <p>Bei der Studie 261201 handelt es sich um eine offene, zweiarmige Phase II/III-Studie zum Vergleich der Bedarfsbehandlung versus der prophylaktischen Behandlung mit Rurioctocog alfa pegol bei vorbehandelten jugendlichen (12 bis &lt; 18 Jahre) und erwachsenen, männlichen Patienten (≥ 18 bis 65 Jahre) mit schwerer Hämophilie A. Zusätzlich wurden an einer Teilpopulation der Studie pharmakokinetische Messungen im Vergleich zu Octocog alfa durchgeführt.</p> <p>In der einarmigen Studie 261204 wurden vorbehandelte männliche Patienten mit schwerer Hämophilie A untersucht, die sich einem operativen oder anderen invasiven Eingriff unterziehen.</p> <p>Die beiden vorgelegten Studien liegen der Zulassung zugrunde. Die Studien können vom G-BA nicht berücksichtigt werden, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zulassen. Geeignete Studien für einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie konnten nicht identifiziert werden.</p>

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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

## **Literaturverzeichnis**

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

### 5.3 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Datum	22.08.2018
Stellungnahme zu	Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)
Stellungnahme von	Bayer Vital GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Bayer Vital GmbH vertreibt in Deutschland die rekombinanten Arzneimittel KogenateBayer® und Kovaltry® (INN: Octocog alfa) für die Indikation „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII Mangel). Octocog alfa ist ein direkter Mitbewerber von Adynovi® (Rurioctocog alfa pegol) und als rekombinante FaktorVIII-Produkte sind beide Bayer Präparate zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Die Bayer Vital GmbH nimmt im folgenden Stellung zu zwei Aspekten der IQWiG Bewertung von Adynovi® alfa pegol:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>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.</li><li>2. In der Bewertung zum Nachweis des Zusatznutzens finden die EMA Richtlinien für Zulassungsstudien in der Hämophilie A keine Berücksichtigung.</li></ol> <p>Durch die Bezugnahme auf Octocog alfa als mögliche zVT und</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Relevanz des Indikationsfeldes für Bayer sieht es die Bayer Vital GmbH als unverzichtbar an, bei der G-BA Anhörung zu Adynovi® persönlich vertreten zu sein um Aussagen zur Einschätzung der Sicherheitsprofile der rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Produkten klärend kommentieren zu können.</p>	
<p><b>Anmerkungen zur zVT</b></p> <p>Der pU benennt das rekombinant hergestellte Faktor VIII-Produkt Efmorocog alfa (Elocta®) als einzige zVT, obwohl der G-BA sowohl rFVIII-Produkte als auch pdFVIII-Produkte als zVT benennt, und führt Sicherheits- und Qualitätskriterien als Gründe auf.</p> <p>Die Bayer Vital GmbH stimmt diesem Vorgehen des pU zu einen der neueren rFVIII-Produkte als zVT zu benennen und vertritt die Auffassung, dass es zwischen rFVIII- und pdFVIII-Produkten einige relevante Unterschiede gibt. Diese wurden bereits unter anderem 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 Efmorocog 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 Vergleichstherapie erhalten.</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<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><b>1. Restrisiko für Pathogene in Plasmaprodukten</b></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><b>2. Chargenprüfung von aus Blutplasma hergestelltem Faktor VIII</b></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 zurückverfolgt werden kann. Dieses ist insbesondere seit der Verunreinigung von Plasmaprodukten mit HIV und Hepatitis Viren in den 1980er Jahren absolut essentiell.</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<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 Bescheid über die Freigabe der Charge. Dieser nationale Freigabebescheid erlaubt es dem Pharmazeutischen Unternehmer, die Charge in Deutschland zu vermarkten. Die experimentelle Prüfung für die Chargenfreigabe in Deutschland kann entweder durch das PEI oder ein amtliches</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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><b>3. Zellulärer Stress durch Verunreinigungen in pdFVIII-Produkten</b></p> <p>Jede Charge von aus Humanplasma gewonnenem FVIII beinhaltet weitere Humanproteine, die im Herstellungsverfahren ebenfalls isoliert werden. Dass 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 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</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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 stets eine Therapie mit rekombinanten FVIII herangezogen werden.</p> <p><b>Anmerkungen zu RCT Daten</b></p> <p>Laut IQWiG identifizierte der pU keine randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Rurioctocog alfa pegol mit der zVT, obwohl zulassungsrelevante klinische Studien vorlagen. Dieses spiegelt das Dilemma zwischen den EMA Anforderungen und der G-BA Verfahrensordnung bezüglich Zulassungsstudien von</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 rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor VIII-Präparate regelhaft in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) vorzuziehen sind. Dies trifft auch auf rekombinante Faktor VIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit zu, welche von der zweckmäßigen Vergleichstherapie gleichermaßen umfasst sind.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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). Die Anforderungen der EMA sind aber für das pU beim Aufsetzen der Phase III Studie entscheidend gewesen. Dieses betrifft nicht nur das rFVIII-Produkt Adynovi®, sondern auch die bereits AMNOG bewerteten rFVIII-Produkte NovoEight®, Nuwiq®, Elocta® und Afstyla® bzw. weitere sich in der Entwicklung befindenden 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 vorliegende Zulassungsstudien in der Indikation Hämophilie A differenzierter betrachten.</p>	<p>Im Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer die beiden Zulassungsstudien 261201 und 261204 dar.</p> <p>Bei der Studie 261201 handelt es sich um eine offene, zweiarmige Phase II/III-Studie zum Vergleich der Bedarfsbehandlung versus der prophylaktischen Behandlung mit Rurioctocog alfa pegol bei vorbehandelten jugendlichen (12 bis &lt; 18 Jahre) und erwachsenen, männlichen Patienten (≥ 18 bis 65 Jahre) mit schwerer Hämophilie A. Zusätzlich wurden an einer Teilpopulation der Studie pharmakokinetische Messungen im Vergleich zu Octocog alfa durchgeführt.</p> <p>In der einarmigen Studie 261204 wurden vorbehandelte männliche Patienten mit schwerer Hämophilie A untersucht, die sich einem operativen oder anderen invasiven Eingriff unterziehen.</p> <p>Die beiden vorgelegten Studien liegen der Zulassung zugrunde. Die Studien können vom G-BA nicht berücksichtigt werden, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zulassen. Geeignete Studien für einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie konnten nicht identifiziert werden.</p>

## Literaturverzeichnis

1. DiMinno, G., et al., Pathogen Safety of Long-Term Treatments for Bleeding Disorders: (Un)Predictable Risks and Evolving Threats. *Semin Thromb Hemost*, 2013. 39: p. 779-793.
2. PEI. Chargenprüfung (human). 2014 (aktualisiert 06.11.2014) Available from: <http://www.pei.de/DE/infos/pu/chargenpruefung-human/chargenpruefung-arzneimittelinhalt.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.

#### 5.4 Stellungnahme der DGHO und GTH

Datum	1. September 2018
Stellungnahme zu	Rurioctocog alfa pegol
Stellungnahme von	DGHO, GTH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die Frühe Nutzenbewertung von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) ist bereits das sechste Verfahren zur frühen Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels für die Therapie und Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie A. Rurioctocog alfa pegol ist zugelassen für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie entweder rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor-VIII-Präparate festgelegt. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Indikationen, zweckmäßige Vergleichstherapie, Vorschläge von pharmazeutischem Unternehmer und IQWiG zur Festlegung des Zusatznutzens sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Rurioctocog alfa pegol</b></p> <table border="1" data-bbox="147 975 1084 1321"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppen</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>keine</td> <td>FVIII-Präparate rekombinant oder aus humanem Plasma gewonnen</td> <td>kein</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p>	Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	keine	FVIII-Präparate rekombinant oder aus humanem Plasma gewonnen	kein	-	nicht belegt	-	
Subgruppen			ZVT	pU		IQWiG											
	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit												
keine	FVIII-Präparate rekombinant oder aus humanem Plasma gewonnen	kein	-	nicht belegt	-												

Stellungnehmer: GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Rurioctocog alfa pegol ist ein weiteres, rekombinantes Faktor-VIII(FVIII)-Präparat für Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A. Besonderheit ist seine Pegylierung, wodurch die Prophylaxe-Intervalle verlängert werden können.</li><li>• Bei zweimal wöchentlicher Applikation ist die prophylaktische Wirksamkeit von Rurioctocog alfa pegol hoch. Die annualisierten Blutungsraten liegen im Bereich anderer FVIII-Präparate.</li><li>• Eine Bildung von Anti-FVIII-Antikörpern wurde unter Rurioctocog alfa pegol in der Zulassungsstudie nicht beobachtet.</li><li>• Daten direkt vergleichender Studien zu anderen FVIII-Präparaten liegen nicht vor.</li></ul> <p>Die Anforderungen der Zulassungsbehörden unterscheiden sich bei Gerinnungspräparaten erheblich von der Methodik der Nutzenbewertung. Alle bisher eingereichten Dossiers zu neuen FVIII-Präparaten waren unvollständig für eine Nutzenbewertung.</p> <p>Die Pegylierung von Rurioctocog alfa pegol 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 Rurioctocog alfa pegol.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
<b>2. Einleitung</b>	

Stellungnehmer: GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<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>Für das Jahr 2016 wurden bisher 4.606 Patienten mit Hämophilie A an das Deutsche Hämophilie-Register gemeldet [2]. Der relative Anteil von Patienten mit schwerem Verlauf betrug 59,1%. Patienten mit schwerem Verlauf neigen seit der frühen Kindheit zu vermehrten Blutungen spontan oder nach geringem Trauma und verzögerter Blutstillung nach operativen Eingriffen. Charakteristisch sind Einblutungen in Gelenke, insbesondere in die stärker beanspruchten Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke. Rezidivierende Blutungen können zu Destruktionen mit Versteifungen führen. Vor allem die Hämophilie-Arthropathie ist ein wesentlicher Faktor in der langfristigen Morbidität und Invalidisierung der Hämophilie-Patienten.</p> <p>Im Deutschen Hämophilie-Register werden auch die Patienten mit Hemmkörper-Aktivität erfasst. Der Anteil bei den Kindern und Jugendlichen lag im Jahr 2016 bei 6,4%, davon 72% mit hohem Hemmkörpertiter. Bei den Erwachsenen lag der Anteil mit Hemmkörper-Aktivität bei 4,2%, der relative Anteil mit hohem Hemmkörpertiter bei 35% [2].</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></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</p>	

Stellungnehmer: GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
<p>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 <math>\geq 90\%</math> zur Beherrschung von typischen Blutungen z. B. in große Gelenke. Die Anforderungen der Zulassungsbehörden an neue Gerinnungsprodukte sehen den Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit an definierten, relativ kleinen Patientenpopulationen vor. Diese Anforderungen unterscheiden sich grundsätzlich von den methodischen Vorgaben der frühen Nutzenbewertung.</p> <p>Eine große Herausforderung in der Betreuung von Hämophilie-Patienten ist die Verbesserung der Prophylaxe durch Steigerung der Compliance (Adhärenz) [5]. Die häufig erforderlichen Injektionen im zweitägigen Abstand oder dreimal pro Woche reduzieren die Compliance. Ursache ist die kurze Halbwertszeit der verfügbaren FVIII-Präparate. Eine verlängerte Halbwertszeit kann die Compliance steigern.</p> <p><b>Tabelle 1: Rekombinante FVIII-Präparate mit chemischer Modifikation</b></p> <table border="1" data-bbox="150 1106 1084 1383"> <thead> <tr> <th>Arzneimittel</th> <th>Präparat</th> <th>chemische Modifikation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Efmoroctocog alfa</td> <td>Elocta®</td> <td>Fusion mit einem Fc-Fragment von humanem Immunglobulin</td> </tr> <tr> <td>Lonoctocog alfa</td> <td>Afstyla®</td> <td>einkettiges Polypeptid</td> </tr> <tr> <td>Rurioctocog alfa</td> <td>Adynovi</td> <td>pegyliert</td> </tr> </tbody> </table>	Arzneimittel	Präparat	chemische Modifikation	Efmoroctocog alfa	Elocta®	Fusion mit einem Fc-Fragment von humanem Immunglobulin	Lonoctocog alfa	Afstyla®	einkettiges Polypeptid	Rurioctocog alfa	Adynovi	pegyliert	
Arzneimittel	Präparat	chemische Modifikation											
Efmoroctocog alfa	Elocta®	Fusion mit einem Fc-Fragment von humanem Immunglobulin											
Lonoctocog alfa	Afstyla®	einkettiges Polypeptid											
Rurioctocog alfa	Adynovi	pegyliert											

Stellungnehmer: GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
pegol	®				
<p>Rurioctocog alfa pegol ist ein chemisch mit Polyethylenglycol (PEG, Polyäthylenglykol) konjugierter Faktor VIII. Durch die Pegylierung wird der natürliche Abbauprozess verzögert. Pegylierung ist ein gängiges Verfahren in der Arzneimittelherstellung. In der Hämatologie/Onkologie wird es u. a. bei den Zytokinen Interferon <math>\alpha</math>, Granulozyten-Kolonie-stimulierendem-Faktor (G-CSF) und Erythropoietin, bei den Zytostatika Asparaginase, Doxorubicin und Irinotecan, sowie in der Hämostaseologie beim Faktor IX (Nonacog beta pegol) verwandt. Die Halbwertszeit von Rurioctocog ist um das 1,4 – 1,5fache gegenüber Octocog alfa verlängert.</p>					
<p><b>Tabelle 3: Wirksamkeit von Rurioctocog alfa pegol</b></p>					
Studie	Alter	Behandlung	N <sup>1</sup>	Neue Therapie	Annualisierte Blutungsrate <sup>3</sup>
261201	12 – 65 Jahre	Prophylaxe	121	Rurioctocog alfa pegol 45 ± 5 IE / kg KG <sup>4</sup> 2x / Woche	4,7 <sup>5</sup>
		bei Bedarf	17	Rurioctocog alfa pegol 10-60 ± 5 IE / kg KG <sup>4</sup>	40,8

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><sup>1</sup>N – Anzahl Patienten, <sup>2</sup>Therapie bei Bedarf; <sup>3</sup>Basis ist die Berechnung der täglichen Blutungsrate mittels eines negativen Binomialregressions-Modells, umgerechnet auf die annualisierte Blutungsrate; <sup>4</sup>Bethesda-Einheiten; <sup>5</sup> <b>Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie</b>; <sup>6</sup> <b>Hazard Ratio für Neue Therapie</b>;</p> <p>In der Studie 261204 wurde der Behandlungserfolg nach dem Global Hemostatic Efficacy Score (GHEA) gemessen. Dabei wurde das Ergebnis bei 24 von 24 Patienten als exzellent eingestuft.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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

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><b>4. Dossier und Bewertung von Rurioctocog alfa pegol</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Der G-BA hat die Behandlung mit Plasma-basierten oder rekombinanten FVIII-Präparaten als Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht zwar dem Vorgehen in vorangehenden Verfahren zu neuen Arzneimitteln bei der Hämophilie A, aber nicht mehr der Versorgungsrealität. Bei Patienten mit niedriger Compliance oder anderen Gründen für längere Applikationsintervalle sind FVIII-Präparate mit längerer Halbwertszeit die zweckmäßige Vergleichstherapie.</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 rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor VIII-Präparate regelhaft in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) vorzuziehen sind. Dies trifft auch auf rekombinante Faktor VIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit zu, welche von der zweckmäßigen Vergleichstherapie gleichermaßen umfasst sind.</p>

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

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><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Die Daten im Dossier der frühen Nutzenbewertung sind nicht vollständig deckungsgleich mit den Daten der Zulassung.</p> <p>Basis des Dossiers zu Rurioctoctog alfa (früher BAX 855) sind die Studien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 261201</li> <li>- 261204.</li> </ul> <p>Die in der Zulassung aufgeführten Daten zu Kindern &lt;12 Jahre sind nicht Inhalt der Nutzenbewertung.</p> <p>Die Studie 261201 war eine multizentrische, offene Studie, die im Dossier als Phase II/III-Studie bezeichnet wird. Eine Randomisierung fand nicht statt, aber eine Zuteilung der Patienten entsprechend ihrem Behandlungsregime vor Studienbeginn in den Prophylaxe- oder Bedarfsarm. Geplant war ein Vergleich der annualisierten Blutungsrate zwischen den beiden Armen.</p> <p>Daten zur Pharmakokinetik, zur Plasmaspiegel-Bestimmung, zu Daten der Phase I-Studie und zu einem Teil der Phase II-Studie wurden in Peer-Review-Journals publiziert [6 – 8].</p>	

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

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><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Mortalität</b></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><b>4. 3. 2. Morbidität</b></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"> <li>- die Verhütung von Blutungen</li> <li>- die Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und Folgeschäden</li> <li>- die Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen</li> <li>- die Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben.</li> </ul>	

Stellungnehmer: GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostasieforschung und

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Effektivität von Rurioctocog alfa pegol in der Prophylaxe, gemessen als annualisierte Blutungsrate (ABR), liegt im Bereich anderer Studien . Die ABR von 4,7 teilt sich auf spontane Blutungen (ABR 2,9) und verletzungsbedingte Blutungen (ABR 1,7) auf.</p>	
	<p><b>4. 3. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Die Rate von Alloantikörpern ist unter Rurioctocog alfa pegol sehr niedrig. Bei den insgesamt 137 Patienten der Studie 261201 traten keine inhibitorischen Antikörper auf.</p>	
	<p><b>4. 4. IQWiG Bericht</b></p> <p>Der IQWiG Bericht ist sehr knapp und beschränkt sich im Wesentlichen auf methodische Aspekte. Die Daten zur Wirksamkeit von Rurioctocog alfa pegol werden nicht ausgewertet, entscheidende Parameter wie die annualisierte Blutungsrate oder die Bildung von inhibitorischen Antikörpern gar nicht erwähnt.</p>	<p>Im Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer die beiden Zulassungsstudien 261201 und 261204 dar.</p> <p>Bei der Studie 261201 handelt es sich um eine offene, zweiarmige Phase II/III-Studie zum Vergleich der Bedarfsbehandlung versus der prophylaktischen Behandlung mit Rurioctocog alfa pegol bei vorbehandelten jugendlichen (12 bis &lt; 18 Jahre) und erwachsenen, männlichen Patienten (≥ 18 bis 65 Jahre) mit schwerer Hämophilie</p>

Stellungnehmer: GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>A. Zusätzlich wurden an einer Teilpopulation der Studie pharmakokinetische Messungen im Vergleich zu Octocog alfa durchgeführt.</p> <p>In der einarmigen Studie 261204 wurden vorbehandelte männliche Patienten mit schwerer Hämophilie A untersucht, die sich einem operativen oder anderen invasiven Eingriff unterziehen.</p> <p>Die beiden vorgelegten Studien liegen der Zulassung zugrunde. Die Studien können vom G-BA nicht berücksichtigt werden, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zulassen. Geeignete Studien für einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie konnten nicht identifiziert werden.</p>
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Rurioctocog alfa pegol ist ein weiteres, hoch wirksames Präparat zur Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Die Halbwertszeit ist gegenüber den bisher gängigen, rekombinanten Präparaten verlängert. Die Wirksamkeit liegt im Bereich anderer FVIII-Präparate. Die Rate inhibitorischer Antikörper ist bei vorbehandelten Patienten niedrig.</p> <p>Ein möglicher Zusatznutzen von Rurioctocog alfa pegol liegt in einer Erhöhung der Lebensqualität durch größere Injektionsintervalle und/oder</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt keine relevanten Daten für</p>

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

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)
	in einer Erhöhung der Compliance durch die längeren Injektionsintervalle. Dies wären sinnvolle Ziele einer randomisierten Phase-III-Studie zur Erfassung des Zusatznutzens von Rurioctocog alfa pegol.	die Bewertung des Zusatznutzens von Rurioctocog alfa pegol vor. Der G-BA betrachtet die dargelegten Ergebnisse insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Zusatznutzen von Rurioctocog alfa pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten zu können. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

## Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. Auflage, Dtschl. Ärzteblatt 105:A2121, 2008.
2. Deutsches Hämophileregister, Stand vom 9. 11. 2015. <http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/dhr-deutsches-haemophileregister/daten/berichte/dhr-berichte-node.html>
3. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al.: Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med 357:535-544, 2007. PMID: [17687129](#)
4. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ et al.: Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. Blood 110:815-825, 2007. DOI: [10.1182/blood-2006-10-050435](https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-050435)
5. Tiede A: Half-life extended factor VIII for the treatment of hemophilia A. J Throm Haemost 13 Suppl 1:S176-179, 2015. DOI: [10.1111/jth.12929](https://doi.org/10.1111/jth.12929)
6. Turecek PL, Bossard MJ, Graninger M et al.: Hämosaseologie 32 Suppl 1:S29-S38, 2012. PMID: [2296142](#)
7. Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P et al.: Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. Blood 126:1078-1085, 2015. DOI: [10.1182/blood-2015-03-630897](https://doi.org/10.1182/blood-2015-03-630897)
8. Nogami K, Shima M, Fukutake K et al.: Efficacy and safety of full-length pegylated recombinant factor VIII with extended half-life in previously treated patients with hemophilia A: comparison of data between the general and Japanese study populations. Int J Hematol 106:704-710, 2017. DOI: [10.1007/s12185-017-2265-6](https://doi.org/10.1007/s12185-017-2265-6)

## 5.5 Stellungnahme des vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.09.2018
Stellungnahme zu	Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15.08.2018 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) von Shire Deutschland GmbH veröffentlicht. Die Nutzenbewertung wurde entsprechend den Vorgaben des § 35a Abs. 6 SGB V durchgeführt.</p> <p>Rurioctocog alfa pegol ist ein pegylierter, rekombinanter Faktor VIII, der zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) zugelassen ist. Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate festgelegt.</p> <p>Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an. Laut IQWiG habe der Hersteller keine randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifizieren können. Weiterhin habe zwar die Suche nach nicht-randomisierten direkt vergleichenden Studien zwei Studien ergeben, diese seien jedoch vom Hersteller nicht für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen worden. Beide Studien waren nach Ansicht des IQWiG zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen würden.	
<p><b>Potenziale der Versorgungsoptimierung in der Nutzenbewertung unberücksichtigt</b></p> <p>Im Dossier des Herstellers wird in den Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen auf die Potenziale einer Versorgungsoptimierung durch eine verlängerte Wirkdauer des Wirkstoffs sowie einer Individualisierung der therapeutischen FVIII-Dosierungen bzw. der Applikationsfrequenz eingegangen.</p> <p>Diese Inhalte werden in der Nutzenbewertung des IQWiG nichtweiter kommentiert und sollten vom G-BA adäquat berücksichtigt werden.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Rurioctocog alfa pegol vor. Der G-BA betrachtet die dargelegten Ergebnisse insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Zusatznutzen von Rurioctocog alfa pegol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten zu können. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.</p>

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

## Literatur:

## 5.6 Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Datum	05.09.2018
Stellungnahme zu	Rurioctocog alfa pegol/ Adynovi®
Stellungnahme von	Swedish Orphan Biovitrum GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einführung:</b></p> <p>Gegenstand der vorliegenden Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Rurioctocog alfa pegol (Dossierbewertung A18-32) gemäß § 35a SGB V durch das IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen), die am 15.08.2018 veröffentlicht wurde. [3]</p> <p>Die Verantwortung für diese Bewertung liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird durch den G-BA zur Anhörung gestellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.</p> <p>Rurioctocog alfa pegol ist indiziert für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). [1] Die zugrundeliegende Nutzenbewertung dient der Bewertung des Zusatznutzens von Rurioctocog alfa pegol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Gemäß den Vorgaben des G-BA sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet.</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als Ergebnis der Nutzenbewertung beschreibt das IQWiG: „Der pU identifiziert keine randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Rurioctocog alfa pegol mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weder zur Prophylaxe noch zur anlassbezogenen Behandlung. (...), ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“ (vgl. S. 3 und 4 der Nutzenbewertung). [3]</p> <p><b>Stellungnahme zur Gesamtheit der Bewertung:</b></p> <p>In den nachfolgenden Abschnitten nimmt die Swedish Orphan Biovitrum GmbH (im folgenden Sobi genannt) Stellung zu allgemeinen Aspekten der Nutzenbewertung von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®).</p> <p>Der Aussage, die das IQWiG zum Gesamtergebnis trifft, stimmt Sobi zu: „ein Zusatznutzen ist (...) nicht belegt.“ (vgl. S. 4 der Nutzenbewertung). [3]</p> <p>Sobi möchte weiterführend darauf hinweisen, dass laut Assessment Report der European Medicines Agency (EMA) ein Einfluss des Moleküls, insbesondere des unkonjugierten 20 kDa PEG-Moleküls, auf den menschlichen Organismus nicht auszuschließen ist.</p> <p>So schreibt die EMA in ihrem Assessment Report: <i>“The influence of the polymer structure on the pharmacokinetic and/or toxicological profile of unconjugated 20 kDa PEG molecules is still unknown. Hence, there remain uncertainties regarding the toxicological profile of Adynovi® to support the use especially in the youngest age groups .”</i> [2]</p> <p>Unerwünschte Wirkungen durch die Akkumulation von PEG treten möglicherweise</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erst nach einer mehrjährigen Behandlung auf. <i>“Duration of treatment with Adynovi would be life-long and it is to be expected that unfavourable effects associated with accumulation of PEG would only be detected after long-term exposure over several years. It might be expected that e.g. renal failure or consequences of diminished function of the choroid plexus only occur after treatment for several years, manifesting with potentially unspecific signs and symptoms that develop insidiously over time.”</i> [2]</p> <p>Da Hämophilie-A-Patienten lebenslang auf eine FVIII-Substitution angewiesen sind, möchte die Sobi darauf hinweisen, dass dieses Risiko insbesondere bei Prophylaxe-Patienten nicht zu vernachlässigen ist.</p> <p>Die EMA erklärt weiterhin, dass Sicherheitsbedenken hinsichtlich eines Zusammenhangs von Vakuolisierung (Akkumulation von PEG) und der Dauer der Exposition durch Rurioctocog alfa pegol nicht auszuschließen sind. Dies träfe insbesondere für Kinder unter 12 Jahren zu: <i>„Uncertainties regarding the relation between formation of vacuoles and the duration of exposure still remain, especially for the paediatric population.”</i> [2]</p> <p>Demnach wäre es abzuwägen, ob möglicherweise die Sicherheitsbedenken größer sind als der Nutzen für Betroffene mit Hämophilie A, wenn bereits ausreichend Blutgerinnungsfaktor-VIII-Therapien ohne solche Bedenken zugelassen und verfügbar sind.</p> <p><b>Stellungnahme zu weiteren methodischen Aspekten:</b></p> <p>1. <u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In Modul 3 beschreibt Shire, dass die Vergleichbarkeit von Rurioctocog alfa pegol „(...) nur gegenüber in der Wirkdauer verlängerten, rekombinanten FVIII-Präparaten der dritten Generation gegeben“ sei. [4]</p> <p>Shire benennt hierbei explizit Elocta<sup>®</sup> mit dem Wirkstoff Efmoroctocog alfa (vgl. S. 3 der Nutzenbewertung). [3] An dieser Stelle möchte Sobi nachdrücklich darauf hinweisen, dass Shire keinerlei Unterlagen vorgelegt hat, die eine Vergleichbarkeit der beiden Produkte annehmen ließe. Dies wird insbesondere deutlich, wenn man bedenkt, dass die Zulassung für Elocta<sup>®</sup> durch die EMA am 19. November 2015 zur Behandlung vorbehandelter Hämophilie-A-Patienten aller Altersgruppen mit Prophylaxe- oder Bedarfstherapie erteilt wurde. [4, 5]</p> <p>Dies ist für Rurioctocog alfa pegol, aufgrund der oben genannten Sicherheitsbedenken, nicht der Fall. Speziell in Bezug auf Kinder schreibt die EMA: „Due to the limited knowledge in relation to whether the younger children would be more vulnerable for potential PEG induced effects, including cell vacuolation, than adults, an indication in children under 12 years is currently not supported by the non-clinical data.“ [2]</p> <p>Zu Efmoroctocog alfa bestehen diese Sicherheitsbedenken nicht, so dass Shire dahingehend zu widersprechen wäre, dass Rurioctocog alfa pegol und Efmoroctocog alfa miteinander zu vergleichen wären.</p> <p>2. <u>Verbrauch und Jahrestherapiekosten</u></p> <p>Shire schreibt im Modul 3 „Das Vorgehen laut Spruchpraxis des G-BA, die Verbräuche von FVIII-Präparaten lediglich auf Basis der in den jeweiligen</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Der Verbrauch an Faktor VIII-Präparaten bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Hämophilie A richtet sich nach</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Fachinformationen genannten Spannweiten zu ermitteln, wird im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers kritisch hinterfragt und nicht als adäquat angesehen.</i>“ [4]</p> <p>Sobi stimmt dieser Aussage zu. Aufgrund der nicht plausiblen Darstellung der Jahresverbrauchsspannen durch die Spruchpraxis des G-BA werden Jahrestherapiekosten angenommen, die in der Versorgungsrealität nicht unter einer Prophylaxe-Therapie von Hämophilie-A-Patienten ohne Hemmkörper auftreten. Sobi bittet das IQWiG und den G-BA dies in zukünftigen Nutzenbewertungsverfahren zu berücksichtigen, da sich ansonsten für halbwegszeitverlängerte Gerinnungsfaktoren falsch hohe Jahrestherapiekosten ergeben würden.</p>	<p>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 Rurioctocog alfa pegol sowie der Wirkstoffe (Faktor VIII-Präparate) der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt, der zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A benötigt wird. Der Verbrauch wird gemäß der jeweiligen Fachinformation pro Injektion für die relevanten Altersgruppen (12 bis unter 18 Jahre und Erwachsene) berechnet. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht eines männlichen Erwachsenen von 85,0 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“, angenommen<sup>16</sup>. Für das zugrundeliegende Durchschnittsgewicht (kg) in der jeweiligen männlichen Altersgruppe von 12 bis unter 18 Jahren wurde der Mittelwert der Altersgruppe von 61,8 kg verwendet.</p> <p>Grundsätzlich können in einigen Fällen, insbesondere bei</p>

<sup>16</sup> Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 11.09.2018]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile)

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>jüngeren Patienten, kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.</p> <p>Da Faktor VIII-Präparate nach Rekonstitution nur maximal 24 Stunden aufbewahrt werden können, muss ein Verwurf berücksichtigt werden; folglich wird der Verbrauch pro Injektion abgebildet.</p> <p>Der Verbrauch an Durchstechflaschen bzw. Fertigspritzen wurde auf der Grundlage des gewichtadjustierten Bedarfs an I.E. Faktor-VIII/ Injektion packungsgrößenoptimiert gestückelt. So wurde zum Beispiel für einen Erwachsenen mit einem Bedarf an 1.686 I.E./Injektion diese zusammengesetzt aus drei Durchstechflaschen mit jeweils 1.000 I.E., 500 I.E. und 250 I.E. Faktor- VIII.</p>

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.: 16, 3.2.1, Abs. 2	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG schreibt: „Der pU weist darauf hin, dass bei Efmoroctocog alfa in einigen Fällen, insbesondere für Patienten unter 18 Jahren, höhere Dosierungen oder kürzere Dosierungsintervalle notwendig sein können.“ [3]</p> <p>Dabei beruft sich der pU auf die Zusammenfassung der Merkmale für Efmoroctocog alfa durch die EMA. Dabei wird außer Acht gelassen, dass in der Gruppe der unter 18-Jährigen auch Kinder &lt; 12 Jahren inkludiert sein können. [4] Für diese Patientengruppe hat Rurioctocog alfa pegol jedoch keine Zulassung durch die EMA aufgrund der weiter oben genannten Gründe erhalten. Denn auch hier wird in der Fachinformation zu Rurioctocog alfa pegol erwähnt:</p> <p>„Die mittlere Clearance (auf Basis des Körpergewichts) von ADYNOVI war höher, und die mittlere Halbwertszeit war bei Kindern unter 12 Jahren kürzer als bei Erwachsenen. Bei Kindern unter 12 Jahren könnte eine höhere Dosis erforderlich sein, (...)“. [1]</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung zur Berechnung der Jahrestherapiekosten:</u></p> <p>Sobi schlägt vor den Absatz wie folgt zu ergänzen (Ergänzungen sind hervorgehoben):</p> <p><i>Efmoroctocog alfa wird gemäß Fachinformation bei Patienten größer oder gleich 12 Jahren im Abstand von 3 bis 5 Tagen verabreicht. Um einen entsprechenden Vergleich zwischen Rurioctocog alfa pegol und Efmoroctocog alfa zu erlauben, sind für Elocta® im Mittel im Jahr 98 Behandlungstage anzusetzen.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Daraus würde sich die folgende Veränderung der Jahresverbräuche ergeben:</p> <table border="1" data-bbox="277 1134 1243 1302"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">Bez. der Population</th> <th rowspan="2">Behandlungstage (Spanne)</th> <th colspan="2">Verbrauch pro Gabe</th> <th rowspan="2">FVIII inkl. Spanne</th> </tr> <tr> <th>FI</th> <th>inkl. Verwurf</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Adynovi</td> <td>Erwachsene</td> <td>104 (92 - 122)</td> <td>3.372 - 4.215</td> <td>3.500 - 4.500</td> <td>364.000 - 468</td> </tr> <tr> <td>12- &lt; 18 Jahre</td> <td>104 (92 - 122)</td> <td>2.468 - 3085</td> <td>2.500 - 3.500</td> <td>260.000 - 364</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Elocta</td> <td>Erwachsene</td> <td>98 (73 bis 122)</td> <td>2.108 - 5.480</td> <td>2.250 - 5.500</td> <td>220.500 - 539</td> </tr> <tr> <td>12- &lt; 18 Jahre</td> <td>98 (73 bis 122)</td> <td>1.543 - 4.011</td> <td>1.750 - 4.250</td> <td>171.500 - 294</td> </tr> </tbody> </table>		Bez. der Population	Behandlungstage (Spanne)	Verbrauch pro Gabe		FVIII inkl. Spanne	FI	inkl. Verwurf	Adynovi	Erwachsene	104 (92 - 122)	3.372 - 4.215	3.500 - 4.500	364.000 - 468	12- < 18 Jahre	104 (92 - 122)	2.468 - 3085	2.500 - 3.500	260.000 - 364	Elocta	Erwachsene	98 (73 bis 122)	2.108 - 5.480	2.250 - 5.500	220.500 - 539	12- < 18 Jahre	98 (73 bis 122)	1.543 - 4.011	1.750 - 4.250	171.500 - 294	
	Bez. der Population				Behandlungstage (Spanne)	Verbrauch pro Gabe		FVIII inkl. Spanne																								
		FI	inkl. Verwurf																													
Adynovi	Erwachsene	104 (92 - 122)	3.372 - 4.215	3.500 - 4.500	364.000 - 468																											
	12- < 18 Jahre	104 (92 - 122)	2.468 - 3085	2.500 - 3.500	260.000 - 364																											
Elocta	Erwachsene	98 (73 bis 122)	2.108 - 5.480	2.250 - 5.500	220.500 - 539																											
	12- < 18 Jahre	98 (73 bis 122)	1.543 - 4.011	1.750 - 4.250	171.500 - 294																											

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)											
	<p>Die Jahrestherapiekosten für Elocta® würden sich durch die Korrektur der Jahresverbräuche wie folgt verändern:</p> <table border="1" data-bbox="277 655 1243 802"> <thead> <tr> <th></th> <th>Bez. der Population</th> <th>Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro</th> <th>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Elocta</td> <td>Erwachsene</td> <td>247.176,09 - 604.208,22</td> <td>654.027.934,14 - 1.796.311.0</td> </tr> <tr> <td>12 - &lt; 18 Jahre</td> <td>192.248,07 - 466.888,17</td> <td>37.680.621,72 - 103.182.28</td> </tr> </tbody> </table> <p>Sobi schlägt vor die Verbrauchsdarstellung sowie die Jahrestherapiekosten zu korrigieren.</p>		Bez. der Population	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro	Elocta	Erwachsene	247.176,09 - 604.208,22	654.027.934,14 - 1.796.311.0	12 - < 18 Jahre	192.248,07 - 466.888,17	37.680.621,72 - 103.182.28	<p>Siehe obige Ausführungen auf Seite 81 ff..</p>
	Bez. der Population	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro										
Elocta	Erwachsene	247.176,09 - 604.208,22	654.027.934,14 - 1.796.311.0										
	12 - < 18 Jahre	192.248,07 - 466.888,17	37.680.621,72 - 103.182.28										

## Literaturverzeichnis

1. Baxalta Innovations GmbH. Fachinformation Adynovi® 2ml. 2018.
2. European Medicines Agency. Assessment Report Adynovi 2017 [Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004195/WC500243897.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004195/WC500243897.pdf)].
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 658 Rurioctocog alfa pegol (Hämophilie A) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2018 [Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2428/2018-05-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Rurioctocog-alfa-pegol-D-356.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2428/2018-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Rurioctocog-alfa-pegol-D-356.pdf)].
4. Shire GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V - Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®); Modul 3 2018 [Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2426/2018-05-15\\_Modul\\_3A\\_Rurioctocog\\_alfa\\_pegol.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2426/2018-05-15_Modul_3A_Rurioctocog_alfa_pegol.pdf)].
5. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Fachinformation Elocta®. 2017.

C. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Rurioctocog alfa pegol**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 24. September 2018  
von 12.00 Uhr bis 12.26 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Dintsios

Herr Dr. Kunze

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Tangermann

Frau Voss

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

Frau Schlagmüller

Herr Zortel

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

Herr Halbritter

Frau Dr. Hörer

Herr Dr. Keßel

Herr PD Dr. Turecek

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

Frau Dr. Groth

Frau Dr. Reichert

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Gesellschaft für Thrombose- und Hämostasenforschung e. V. (GTH):**

Herr PD Dr. Klamroth

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:45 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, zum frühen Nutzenbewertungsverfahren Adynovi®. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. August 2018, die Ihnen bekannt ist. Zu dieser Dossierbewertung hat zum einen Shire Deutschland GmbH als pharmazeutischer Unternehmer Stellung genommen, zum anderen die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, GTH, und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die DGHO, des Weiteren Roche Pharma AG, Bayer Vital GmbH, Swedish Orphan Biovitrum GmbH und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst für das Protokoll wieder die Anwesenheit kontrollieren. Für Shire müssten Herr Halbritter, Frau Dr. Höer, Herr Dr. Keßel und Herr Privatdozent Dr. Turecek da sein – sie sind da –, dann für die DGHO Herr Professor Wörmann – er ist gesehen worden –, außerdem ist Herr Privatdozent Dr. Klamroth für die GTH anwesend. Weiter müsste für Bayer Vital Herr Dr. Kunze anwesend sein. Herr Dr. Dintsios hat sich abgemeldet; er kommt nicht. Dann müssten für Roche Frau Schlagmüller und Herr Zortel da sein – ja –, ferner Frau Dr. Groth und Frau Dr. Reichert für Swedish Orphan – jawohl – sowie Herr Rasch und Herr Werner für den vfa. – Sind alle aufgerufen worden? – Ja, es scheint so.

Bevor ich in die Anhörung eintrete, wieder der übliche leidige geschäftsleitende Hinweis: Wir führen Wortprotokoll, deshalb bitte jeweils Namen nennen, Mikrofon benutzen, damit wir das entsprechend protokollieren können.

Ich werde dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit zu einer Einführung und zu einer kurzen Zusammenfassung Ihrer Stellungnahme zur IQWiG-Nutzenbewertung geben. Ich hätte zwei, drei Fragen, über die wir nachher auf alle Fälle kurz sprechen sollten. Dies ist zum einen die Frage, ob eine vergleichende Studie gegenüber der zVT, die wir gesetzt haben, geplant ist. Zum anderen wurden in die Studien nur bereits vorbehandelte Patienten eingeschlossen. Gibt es auch Überlegungen zur Planung von Untersuchungen an therapienaiven Patienten? Des Weiteren verlangt die EMA eine weitere Sicherheitsstudie, um die Auswirkungen einer möglichen Akkumulierung von PEG zu untersuchen. Wann rechnen wir hier mit den entsprechenden Daten?

Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer beginnen? – Bitte schön, Herr Halbritter.

**Herr Halbritter (Shire):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Wir möchten uns beim G-BA für die Einladung zu dieser Anhörung bedanken. Wir hoffen, im Rahmen der Diskussion wichtige Aspekte der Nutzenbewertung darstellen und klären zu können, um in diesem Bewertungsverfahren zu Rurioctocog alfa pegol bzw. Adynovi® zu einer sachgerechten Beurteilung zu gelangen. Adynovi® ist zugelassen für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von zwölf Jahren mit Hämophilie A.

Zunächst möchte ich die Gelegenheit nutzen, um Ihnen das Shire-Team vorzustellen. Zu meiner Rechten sitzt Herr Privatdozent Dr. Turecek; er ist Biochemiker und in seiner Rolle als Global Scientific Advisor bei Shire der Produktentwickler von Adynovi®. Heute ist er als

Ansprechpartner für die medizinisch-wissenschaftlichen Fragestellungen und zu unseren klinischen Studien hier. Herr Dr. Keßel zu meiner Linken ist Leiter für unseren Bereich Value Demonstration in Access; er hat die Erstellung des Dossiers koordiniert. Daneben sitzt Frau Dr. Höer; sie hat uns als externe Beraterin durch den Prozess der Dossiererstellung begleitet und wird auf spezifische Fragen zum Dossier eingehen. Mein Name ist Hans-Peter Halbritter; ich bin der Leiter der Business Unit.

Vorab möchte ich jedoch in aller Kürze auf die Umstände eingehen, aufgrund derer wir uns heute hier befinden. Bereits Mitte 2012 wurde seitens Shire, ehemals Baxter, eine Beratungsanforderung für Adynovi<sup>®</sup> gestellt. Der G-BA bescheinigte damals, dass keine Dossierpflicht besteht, da Rurioctocog alfa pegol nicht als neuer Wirkstoff eingestuft wurde. Im Mai 2017 trat das Arzneimittel-Versorgungsstärkungsgesetz in Kraft. In diesem Zuge hat Shire unaufgefordert eine erneute Beurteilung der Dossierpflicht von Adynovi<sup>®</sup> erbeten. Der G-BA bestätigte daraufhin mit Schreiben vom 17. Oktober 2017, dass Adynovi<sup>®</sup> nunmehr als neuartiger Wirkstoff betrachtet wird. Da dies aus unternehmerischer Sicht sehr kurz vor der anstehenden Zulassung von Adynovi<sup>®</sup> durch die EMA geschehen ist, konnte auf das Studiendesign zu diesem Zeitpunkt kein Einfluss mehr genommen werden. – So viel zu den Umständen, warum wir heute hier sind.

In meinem Eingangsstatement möchte ich inhaltlich auf drei Punkte eingehen, so erstens auf den besonderen Vorteil der Halbwertszeitverlängerung aus Patientensicht und zweitens darauf, welchen bestehenden Versorgungsbedarf Adynovi<sup>®</sup> decken kann. Dazu stellen wir mit MyPKFiT für Adynovi<sup>®</sup> ein speziell entwickeltes CE-zertifiziertes Medizinprodukt zur Verfügung, das eine personalisierte Anwendung ermöglicht. Drittens werde ich auf die Schlussfolgerung eingehen, dass im Fall von halbwertszeitverlängerten Wirkstoffen die einzig gültige zVT nur andere halbwertszeitverlängerte Wirkstoffe sein können. Im Übrigen möchte ich an dieser Stelle betonen, dass sich unsere Ausführungen zum Thema Zusatznutzen im Dossier ausschließlich auf halbwertszeitverlängerte Wirkstoffe beziehen.

Adynovi<sup>®</sup> ist ein pegylierter rekombinanter menschlicher Faktor VIII, der den Wirkstoff Advate<sup>®</sup> in voller Länge enthält und mit Polyethylenglycol, kurz PEG, chemisch konjugiert wurde. Durch diese Pegylierung wird eine gegenüber dem Vorläuferpräparat Advate<sup>®</sup> deutlich verlängerte Halbwertszeit im Plasma erreicht, ohne dass die hämostatische Funktion des rekombinanten Faktor-VIII-Präparates beeinträchtigt wird. Gentechnisch hergestellte Faktor-VIII-Präparate der dritten Generation wie Adynovi<sup>®</sup> sind als Endprodukt vollkommen frei von Proteinen humanen oder tierischen Ursprungs. Dadurch ist die Gefahr einer Kontamination mit Pathogenen aus Blut ausgeschlossen.

Zum ersten Punkt möchte ich den ungedeckten Behandlungsbedarf in der Hämophilie A, der durch halbwertszeitverlängerte Produkte wie Adynovi<sup>®</sup> adressiert werden soll, kurz umreißen. Halbwertszeitverlängerte Wirkstoffe nehmen die Therapieziele, Verhütung von Blutungen und deren Komplikationen und Folgeschäden, über zwei Wege ins Visier. Zum einen kann der zeitliche Abstand zwischen der Anwendung und dem Unterschreiten eines bestimmten Talspiegels und damit der Applikationsabstand verlängert werden. Zum anderen verringert sich durch den längeren Abstand zwischen den Applikationen die subjektiv empfundene Belastung durch die regelmäßigen intravenösen Injektionen. Einem typischen Patienten kann dies mehr als 50 intravenöse Injektionen pro Jahr ersparen.

Zu Punkt zwei: Der Nutzen sowie die Sicherheit wurden für Adynovi® im Rahmen von Zulassungsstudien dargestellt. In diesen zeigte sich eine bedeutsame Verringerung der Applikationshäufigkeit unter Adynovi®. Beträgt die übliche Applikationsfrequenz von Wirkstoffen ohne verlängerte Halbwertszeit bei prophylaktischen Behandlungsregimen eine Injektion alle zwei bis drei Tage, so konnten diese Intervalle teilweise verdoppelt werden. Unter Adynovi® musste eine Injektion nur alle drei bis vier Tage vorgenommen werden. Dies spiegelt sich in einer doppelt so hohen Area under the curve wider, einer um circa die Hälfte reduzierten Clearance sowie einer 1,4- bis 1,5-fach längeren mittleren Verweildauer des Wirkstoffmoleküls im Patienten.

Zwischen dem On-demand-Arm und dem Prophylaxe-Arm konnte ein Vorteil in der Prophylaxe mit Adynovi® nachgewiesen werden. Insbesondere konnte unter prophylaktischer Behandlung mit Adynovi® die Auflösung von Zielgelenken gezeigt werden. Nach insgesamt 18 Monaten waren von 89 zu Beginn der Studien festgelegten Zielgelenken 75 nicht mehr feststellbar.

Zur Sicherheit von Adynovi® lässt sich sagen, dass im Rahmen der Zulassungsstudie keine bedenklichen Sicherheitssignale, insbesondere keine Fälle von Hemmkörperentwicklung, aufgetreten sind. Das sind ermutigende Signale, obwohl man dabei einräumen muss, dass es gegenwärtig noch an klinischer Evidenz für eine mögliche Verminderung der Hemmkörperentwicklung mit pegylierten Faktor-VIII-Präparaten beim Menschen mangelt. Pharmakologische Besonderheiten der Pegylierung wie die Maskierung von Glykoproteinen, die eine wesentliche Rolle bei den immunologischen Erkennungsmechanismen von Faktor VIII spielen, lassen jedoch eine verminderte Immunogenität von pegylierten Faktor-VIII-Präparaten erwarten.

Im Kontext von Nutzen und Sicherheit möchte ich auf das speziell von Shire für Adynovi® und Advate® entwickelte CE-zertifizierte Medizinprodukt MyPKFiT und die entsprechende Patienten-App eingehen. MyPKFiT ist eine webbasierte Anwendung zur Ermittlung der individuellen Faktor-VIII-Halbwertszeit und zum Monitoring des Faktor-VIII-Spiegels, das Ärzten und Patienten die Personalisierung der Therapie ermöglicht. Auf Basis von lediglich zwei Blutentnahmen können mit MyPKFiT individuelle pharmakokinetische Profile ermittelt werden. Damit unterstützt MyPKFiT und die dazugehörige Patienten-App die Festlegung personalisierter therapeutischer Faktor-VIII-Dosierungen im Rahmen einer prophylaktischen Behandlung. Erste empirische Erfahrungen mit MyPKFiT berichten Álvarez-Román et al. 2017 im Rahmen einer Fallserie mit 27 Patienten, die an schwerer Hämophilie A leiden und mit Advate® behandelt wurden. Die Autoren der Untersuchung geben an, dass die Anwendung von MyPKFiT zu guten Resultaten führte, die wiederum einen Einfluss auf die Wirksamkeit der Behandlung und möglicherweise auf die Lebensqualität der Patienten hatten.

Zum dritten und abschließenden Punkt: Insbesondere unter Bezugnahme auf den dargestellten Versorgungsbedarf sowie den dargestellten Nutzen und die Sicherheit von Adynovi® kommen wir zu der naheliegenden Schlussfolgerung, dass eine Vergleichbarkeit im Sinne einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für Adynovi® nur gegenüber einem in der Wirkdauer verlängerten rekombinanten Faktor-VIII-Präparat gegeben sein kann. Neben Adynovi® ist bislang lediglich Elocta® als halbwertszeitverlängertes Faktor-VIII-Präparat in Deutschland zugelassen, und es hat seine Preisverhandlung abgeschlossen. Elocta® ist im Gegensatz zu konventionellen Faktor-VIII-Präparaten hinsichtlich seiner

pharmakokinetischen Eigenschaften mit Adynovi® vergleichbar. Daher sollte auch nur Elocta® als nutzenbewertete und wirtschaftliche zVT betrachtet werden.

Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit. Wir stehen jetzt gerne für Ihre Fragen und für die weitere Diskussion zur Verfügung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diese Einführung. – Dann habe ich sofort die erste Frage an die beiden Kliniker. Sie haben das ja auch in Ihrer gemeinsamen Stellungnahme ausgeführt: Sie schreiben, die festgelegte zVT entspreche nicht mehr der Versorgungsrealität; bei Patienten mit niedriger Compliance oder anderen Gründen für längere Applikationsintervalle seien Faktor-VIII-Präparate mit längerer Halbwertszeit die zweckmäßige Vergleichstherapie. Das war ja das, was Herr Halbritter am Schluss gesagt hat. Vielleicht könnten Sie dazu noch mal drei, vier Takte sagen, Herr Wörmann, Herr Klamroth, wer möchte, oder auch beide.

**Herr PD Dr. Klamroth (GTH):** Ja, es ist schon so, dass die Behandlungsrealität bei denjenigen Patienten, die nicht so häufig spritzen wollen, so aussieht, dass sie mehr halbwertszeitverlängerte Faktoren benutzen. Man muss noch einmal klar unterscheiden; das ist wichtig: Man kann mit einem normalen Faktor VIII – das ist die Basis der Hämophilie-Therapie – genau das Gleiche erreichen wie mit halbwertszeitverlängertem Faktor VIII, wenn die Patienten regelmäßig spritzen. Es gibt auch Patienten, die täglich spritzen und damit kein Problem haben. Aber der Großteil der Patienten möchte natürlich die intravenösen Injektionen soweit wie möglich reduzieren und lässt dann gerne mal eine Spritze weg. Auf die Woche gesehen, hört es sich wenig an, wenn die Anzahl der Injektionen statt drei nur noch zwei beträgt. Aber auf das Jahr bezogen ist es, wie Herr Halbritter ausgeführt hat, bei 50 Injektionen weniger für den Patienten durchaus von Bedeutung. Es reduziert sein Burden of Treatment, sodass viele dieser Patienten bereits jetzt auf ein halbwertszeitverlängertes Präparat eingestellt sind, um eine bessere Compliance und einen besseren Therapieerfolg zu gewährleisten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wen haben wir jetzt? – Niemanden. – Herr Vervölgyi bitte und dann Herr Niemann.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Dazu habe ich eine kurze Frage. Sie sagten gerade, dass man die Einstellung der Patienten sowohl mit halbwertszeitverlängerten als auch mit nicht halbwertszeitverlängerten Präparaten gleich gut erreichen kann. Zuletzt sagten Sie, dass mit den halbwertszeitverlängerten Medikamenten bessere Therapieziele erreicht werden können. Steht das irgendwie im Widerspruch? Also, ich habe es nicht genau verstanden.

**Herr PD Dr. Klamroth (GTH):** Das ist kein Widerspruch. Das erfordert eine hohe Compliance des Patienten. Von der Halbwertszeit des normalen Faktor VIII her wären tägliche Applikationen das Ideale. Ein normaler Halbwertszeitfaktor hat eine Halbwertszeit von acht Stunden. Wenn ich diesen Faktor jeden Tag spritze, habe ich einen schönen Spiegel, mit dem viele Patienten gut klarkommen. Aber das ist intravenös zu spritzen, und für viele Patienten bedeutet dies doch erhebliche Schwierigkeiten, gerade wenn sie älter werden oder im Erwachsenenalter die Venen nicht mehr so gut sind, ebenso bei den ganz kleinen Kindern. Daher kommt dann der Vorteil der halbwertszeitverlängerten Produkte, weil diese intravenösen Injektionen seltener sind und dadurch – das zeigt die tägliche Erfahrung; das ist

in den Studien nicht gezeigt – die Compliance der Patienten, die Adhärenz an die Therapie, doch deutlich höher ist, wenn man eben nur zweimal pro Woche statt dreimal pro Woche oder jeden zweiten Tag spritzen muss. Durch die bessere Adhärenz an die vorgegebene Therapie habe ich dann auch einen größeren Therapieerfolg.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Niemann

**Herr Dr. Niemann:** Ich habe auch noch eine Frage an die klinischen Experten. Wie beurteilen Sie die Wirkzeitverlängerung und das Sicherheitsprofil von Rurioctocog alfa pegol im Vergleich zu dem anderen Produkt, das eine verlängerte Halbwertszeit hat, und insbesondere bezüglich der Pegylierung?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir bedauern in jeder unserer Stellungnahmen, dass die Szene der Hämophilie-Arzneimittelhersteller gegen Randomisierungen refraktär ist. Insofern können wir hier immer nur Indirektologie betreiben. Man müsste sich wirklich einmal trauen, eine vergleichende Studie zu machen. Wir denken auch, dass das, wenn man vorbehandelte Patienten nähme, grundsätzlich machbar wäre.

Bezüglich der Pegylierung wiederholen wir die Diskussion, die wir im Sommer oder im Frühjahr bei Nonacog beta pegol hatten. Wir haben eine Reihe von Präparaten pegyliert, die bei Kindern regelmäßig eingesetzt werden. In der Onkologie ist das bei der akuten lymphatischen Leukämie die pegylierte Asparaginase. Das zweite Präparat ist G-CSF; das verwende ich selbst im Moment viel an der Charité. Das sind Patienten mit kongenitaler Neutropenie, Kostmann-Syndrom heißt sie. Sie bekommen pegyliertes G-CSF, Neulasta®, mit einem ähnlichen Argument wie dem, was Herr Klamroth eben brachte. Früher mussten die Patienten zwei- bis dreimal pro Woche spritzen, jetzt nur noch einmal alle zwei Wochen; das macht einen Riesenunterschied. Die Patienten erreichen inzwischen das Erwachsenenalter. Früher waren sie alle pneumoniekranke. Das heißt, da haben wir inzwischen Patienten, die seit 15 Jahren pegylierte Präparate spritzen.

Das Dritte, was wir kennen, ist Intron bei denjenigen Patienten, die frühzeitig eine Hepatitis haben, Kinder, die auch mit Intron pegyliert früher behandelt wurden. Da gab es bisher zumindest aus unserer Sicht keine Signale, dass die Pegylierung einen extra Faktor hat. Wir sehen, dass die EMA das noch einmal anmerkt. Ich finde es auch richtig, dass man nachguckt. Aber zumindest von diesen drei Präparaten, die ich genannt habe, sehen wir diese Patienten so nicht als problematisch an.

Die vierte Substanz, die wir aus der Hämatologie noch kennen, ist das Erythropoetin pegyliert. Allerdings kenne ich da keine Patienten, die das so ganz regelmäßig lange spritzen. Das ist also für diese Diskussion nicht geeignet. Das andere wäre für uns der Hinweis, dass Pegylierung an sich schädlich ist – cerebrale Ablagerungen oder so etwas –; das können wir bisher so bei den anderen nicht sehen. Deswegen haben wir bisher keine Signale, dass wir bei diesen Kindern, die jetzt in das Erwachsenenalter kommen, Pegylierung als gefährlich ansehen müssten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Herr Niemann?

**Herr Dr. Niemann:** Ja. – Mit meiner Frage habe ich auch um den Vergleich zu Elocta® in dem Fall gebeten, das einen anderen Mechanismus der Halbwertszeitsverlängerung hat. Vielleicht können Sie darauf noch kurz eingehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Klamroth und dann Herr Turecek.

**Herr PD Dr. Klamroth (GTH):** Die Halbwertszeitverlängerung ist sehr individuell; das ist noch einmal wichtig. Die Variabilität der Halbwertszeit des zugeführten Faktors VIII ist zwischen den Patienten erheblich. Wenn ich jetzt in mein Patientengut gucke, so hat der Patient mit der kürzesten Halbwertszeit eine Halbwertszeit von ungefähr sechs Stunden und derjenige mit der längsten eine Halbwertszeit von ungefähr 20 Stunden, allein schon für normalen Faktor VIII. Mit diesen Produkten kann ich diese individuelle Halbwertszeit – das ist für alle halbwertszeitverlängerten Faktor-VIII-Produkte momentan identisch – ungefähr auf das 1,5-Fache verlängern. Das liegt wahrscheinlich daran, dass der Faktor VIII an den Von-Willebrand-Faktor gebunden ist und ich über diese von-Willebrand-Faktor-Halbwertszeit nicht hinauskomme. Das ist für beide Präparate gleich, aber abhängig von der vorherigen individuellen Halbwertszeit des Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Turecek.

**Herr PD Dr. Turecek (Shire):** Ich möchte im Anschluss daran noch feststellen, dass die Exposition von Hämophiliepatienten mit Polyethylenglycol auch schon in der Therapieroutine der Vergangenheit passiert ist, nur für die meisten unbemerkt, weil sie es nicht beachtet haben. Fast alle Hämophilieprodukte enthalten Polyethylenglycol in der Formulierung, wobei beträchtliche Mengen an Polyethylenglycol chronisch verabreicht werden. Das passiert seit den 1960er-Jahren, da man Polyethylenglycol als Fällungsreagens für von-Willebrand-Faktor-haltige Faktor VIII-Präparate verwendete und immer noch einsetzt. Das ist zuerst völlig unbeachtet geblieben, hat aber nie zu irgendwelchen Signalen geführt, die dazu geführt hätten, die Produkte vom Sicherheitsstandpunkt her anzuzweifeln.

Bei dieser Gelegenheit käme ich auch gerne auf Ihre Eingangsfrage zu sprechen. Sie haben gefragt, was es mit den von der EMA verlangten Sicherheitsstudien zu Polyethylenglycol auf sich hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, das können wir dann freudig erregt erwarten, wenn das so ungefährlich ist. – Ja, bitte.

**Herr PD Dr. Turecek (Shire):** Das ist eine Diskussion, die wir mit der EMA im Zuge eines Scientific Advice geführt haben und weiterhin führen.

Die EMA will von uns zwei Dinge. Sie wollen zum einen weiterführende chronische Tierstudien haben. Diese Studien können im Prinzip gemacht werden; wir haben solche Studien im Rahmen der Zulassung vorgelegt. Die EMA wollte weiterführende Untersuchungen haben. Wir haben dabei das Problem, dass wir hier nach den 3R-Prinzipien solche Studien eigentlich gar nicht durchführen dürfen, weil sie keinen zusätzlichen wissenschaftlichen Nutzen bringen werden. Das ist eine Diskussion, die unsere Toxikologen gerade führen.

Wenn die EMA weiter darauf beharrt, werden wir solche Studien machen. Dabei geht es im Wesentlichen darum, noch über längere Behandlungsintervalle nachzusehen, ob die Elimination oder eine Akkumulation von Polyethylenglycol gegeben ist, wobei wir aufgrund unserer bisherigen Studienlage eindeutig zeigen können, dass das Polyethylenglycol, das wir für das Rurioctocog alfa pegol verwenden, ausgeschieden wird und nicht zu einer Akkumulation führt.

Darüber hinaus werden wir im Rahmen unserer weiterführenden pädiatrischen Studien zusätzliche Endpunkte einführen, die als Sicherheitsmarker für die Exposition mit PEG möglicherweise geeignet erscheinen. Auch das ist noch in Diskussion mit der EMA, und die Studienprotokolle dazu liegen noch nicht vor. Man muss dazu aber feststellen: Polyethylenglycol ist ein sicherer pharmazeutischer Wirkstoff und auch Hilfsstoff. Weil es ein inertes, schlecht nachweisbares Molekül ist, ist es auch sehr schwierig, hierzu Endpunkte zu finden, die eine vernünftige Aussage darüber geben, ob es hierbei wirklich Sicherheitsbedenken gibt oder nicht. Aus klinischer Sicht und aus der Beobachtung der Literatur der letzten 30, 40 Jahre kann man sagen, dass das nicht der Fall ist. Daher ist die Wahrscheinlichkeit, dass das in Zukunft ein Problem sein sollte, äußerst gering.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich schließe daraus, dass die EMA zwar diese Studien verlangt, es aber derzeit mit mehreren Fragezeichen zu versehen ist, ob sie überhaupt gemacht werden können, und wenn ja, in welchem Setting. Sie versuchen aber Sicherheitsendpunkte im Rahmen pädiatrischer Anwendungsgebietsausweitungen dann eben noch einmal abzubilden. Ich spreche dies an, weil es ganz einfach für eine mögliche Befristung wichtig ist. Wenn man jetzt sagen könnte, zu diesem oder jenem Zeitpunkt kann man der EMA irgendwelche Daten vorlegen, dann wäre es für uns ein bisschen einfacher.

Zudem hatte ich eingangs danach gefragt, inwieweit bislang nur bereits vorbehandelte Patienten in den Studien eingeschlossen wurden. Gibt es noch Überlegungen, Untersuchungen an therapienaiven Patienten durchzuführen? Nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie frage ich gar nicht mehr. Ich nehme an, dass Sie das, was die Praktiker gesagt haben, dann eben auch wiederholen werden: Es ist aus Ihrer Sicht möglicherweise nicht mehr adäquat, auf der Basis der vom G-BA festgesetzten zVT hier eine Bewertung vorzunehmen. Aber wichtig wäre für mich die erste Frage. – Ja, Herr Turecek.

**Herr PD Dr. Turecek (Shire):** Wir sind gerade dabei, eine Studie an therapienaiven Patienten durchzuführen, eine sogenannte PUP-Studie. Wir erwarten den Abschluss dieser Studie im Laufe des kommenden Jahres. Mittlerweile sind knapp unter 70 Patienten bereits dem Produkt exponiert worden. Ich glaube, ungefähr 20 Patienten haben die Studie bereits wieder verlassen. Wir haben in dieser PUP-Studie, um nochmals auf die vorangestellte Frage zu kommen, bis zum momentanen Zeitpunkt keine wie immer gearteten Sicherheitsbedenken gesehen. Allerdings ist die Studie am Laufen, und die Evaluierung ist erst möglich, wenn die Studie im Laufe des Jahres 2019 abgeschlossen sein wird. – Ich weiß nicht, ob Herr Keßel noch zum ersten Punkt kurz Stellung nehmen möchte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Keßel, bitte.

**Herr Dr. Keßel (Shire):** In Bezug auf die erste Frage, inwieweit vergleichende Studien geplant sind, lautet die kurze Antwort Nein. Aktuell sind keine vergleichenden Studien

geplant. Wir bitten um Verständnis, dass wir in einem globalen Konzern agieren, in dem solche Entscheidungen nicht immer auf lokaler Ebene gefällt werden.

Wir sind aber seit vielen Jahren bereits in Umsetzung verschiedener anderer Ansätze zur Evidenzgenerierung, die nicht vergleichender Natur sind. Wir haben unter anderem die AHEAD-Studie, die 2010 in Deutschland initiiert wurde und inzwischen weltweit läuft, eine nicht-interventionelle Studie, die der Erfassung von Langzeitdaten von Hämophilie-A-Patienten unter Behandlung von Advate® und Adynovi® dient. Die Laufzeit wurde kürzlich aufgrund der Zulassung von Adynovi® verlängert. Aktuell liegen weltweit Daten von bereits über 1.100 Patienten vor, davon allein 400 in Deutschland.

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

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage an die Kliniker. Das Präparat ist ja zur Behandlung der Hämophilie A ab zwölf Jahren zugelassen. Gibt es denn überhaupt Patienten, die ab zwölf Jahren zum ersten Mal auf Faktor-VIII-Präparate eingestellt werden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Klamroth.

**Herr PD Dr. Klamroth (GTH):** Jeder Patient mit einer schweren Hämophilie beginnt seine Therapie in der Regel mit dem ersten Lebensjahr. Das heißt, es gibt wenige Patienten, die eine leichte oder mittelschwere Hämophilie haben, die dann ab dem zwölften Lebensjahr erstmalig auffallen. Aber das ist eine absolute Minderheit. Der Standardpatient wird ab dem ersten Lebensjahr auf sein Präparat eingestellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar. – Danke schön. – Weitere Fragen? – Herr Turecek.

**Herr PD Dr. Turecek (Shire):** Folgendes möchte ich ergänzend dazu sagen: Was wir aus der weltweiten Praxis mit dem Adynovi® respektive mit dem Adynovate® – das ist das identische Produkt – sehen, ist, dass viele Patienten, die bisher Advate® verwendet haben – sozusagen das Mutterprodukt, von dem Adynovi® abgeleitet ist –, auf Adynovi® oder Adynovate® umsteigen oder umgestiegen sind, eben aus den Überlegungen heraus, die Herr Klamroth bereits zuvor ausgeführt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich schaue in die Runde: Fragen, Antworten? – Keine. – Möchten Sie kurz zusammenfassen? – Es muss nicht sein; Sie können auch auf das Einleitungsstatement Bezug nehmen. So viel ist jetzt hier ja auch nicht diskutiert worden.

**Herr Halbritter (Shire):** Zusammenfassend meine ich, dass die wesentlichen Punkte besprochen sind. Wir wollen uns an dieser Stelle für Ihre Aufmerksamkeit bedanken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. Wir werden das selbstverständlich würdigen und in unsere Betrachtungen einbeziehen. – Somit ist diese Anhörung beendet. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 12:35 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: 2018-B-076z Rurioctocog alfa pegol**

Stand: Mai 2018

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

### Rurioctocog alfa pegol [Hämophilie A]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p><i>Siehe Tabelle „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i></p>
<p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<p>nicht angezeigt</p>
<p>Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 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))</li> <li>- Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Turoctocog alfa vom 3. Juli 2014</li> <li>- Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Simoctocog alfa vom 7. Mai 2015</li> <li>- Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Efmoroctocog alfa vom 16. Juni 2016</li> <li>- Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Lonoctocog alfa vom 20. Juli 2017</li> </ul>
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p><i>Siehe systematische Literaturrecherche</i></p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<b>Rurioctocog alfa pegol</b>	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u> <i>Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel)</i>
<b>Faktor VIII Präparate</b>	
<b>rekombinante Präparate</b>	
Lonoctocog alfa B02BD02 Afstyla®	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). AFSTYLA kann bei <u>allen Altersgruppen</u> angewendet werden.
Efmoroctocog alfa B02BD02 Elocta®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). Elocta® kann bei <u>allen Altersgruppen</u> angewendet werden.
Turoctocog alfa B02BD02 NovoEight®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). NovoEight® kann bei <u>allen Altersgruppen</u> angewendet werden.
Octocog alfa B02BD02 Advate® Helixate® KOGENATE® Recombinante Antihämophilie Faktor® Kovaltry® Iblias®	ADVATE®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). ADVATE ist für alle Altersgruppen indiziert. Helixate® NexGen: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt. Dieses Produkt wird für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter angewendet. KOGENATE®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt. Dieses Produkt wird für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter angewendet. Recombinante Antihämophilie Faktor®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Das Produkt enthält keinen von-Willebrand-Faktor und eignet sich daher nicht zur Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>Recombinante Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 eignet sich für alle Altersklassen vom Neugeborenen bis zu Erwachsenen.</p> <p>Kovaltry®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Kovaltry kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.</p> <p>Iblias®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Iblias kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.</p>
Moroctocog alfa B02BD02 Refacto®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). ReFacto AF ist zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern aller Altersstufen, einschließlich Neugeborener, geeignet. ReFacto AF enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist folglich nicht für die Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms indiziert.
Simoctocog alfa B02BD02 Nuwiq®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Nuwiq kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.
Rurioctocog alfa pegol B02BD02 Adynovi®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII Mangel).

### aus menschlichem Plasma gewonnene Präparate

<p>Faktor VIII B02BD02 Beriate®</p> <p>Faktor VIII SDH Intersero®</p> <p>Haemoctin</p> <p>IMMUNATE STIM plus®</p> <p>Octanate®</p>	<p>Beriate®: Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (kongenitaler Faktor-VIII-Mangel). Dieses Produkt kann in der Behandlung des erworbenen Faktor-VIII-Mangels eingesetzt werden. Dieses Präparat enthält keinen von-Willebrand-Faktor in pharmakologisch wirksamen Mengen und ist daher zur Behandlung der von-Willebrand-Krankheit nicht geeignet.</p> <p>Faktor VIII SDH Intersero®: Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII Mangel)</li> <li>– Erworbenem Faktor VIII-Mangel.</li> </ul> <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.</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.</p>
--	--

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>Octanate®: Prophylaxe (vorbeugende Dauerbehandlung) und Therapie von Blutungen bei</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII Mangel)</li> <li>– Allen Formen von erworbenem Faktor-VIII-Mangel</li> <li>– Hemmkörperhämophilie mit Faktor-VIII Inhibitor</li> </ul> <p>Octanate enthält keinen von Willebrand-Faktor in pharmazeutisch wirksamer Menge und ist daher nicht für die Behandlung des von Willebrand-Syndroms indiziert.</p>
<p><b>Kombination verschiedener Gerinnungsfaktoren</b></p>	
<p>Kombinationspräparate aus Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X B02BD01 Beriplex® Cofact®</p>	<p>Behandlung von Blutungen und perioperative Vorbeugung bei erblichem Mangel an einem der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, wenn kein gereinigtes spezifisches Gerinnungsprodukt zur Verfügung steht.</p>
<p>Kombinationspräparat aus den Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X B02BD01 Prothromplex®</p>	<p>Behandlung und perioperative Prophylaxe von Blutungen bei angeborenem Mangel von Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, wenn das gereinigte, spezifische Gerinnungsfaktoren-Konzentrat nicht zur Verfügung steht. Prothromplex NF 600 ist indiziert für Erwachsene. Da nur unzureichende pädiatrische Daten vorliegen, kann die Anwendung von Prothromplex NF 600 bei Kindern nicht empfohlen werden.</p>
<p>mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion B02BD03 Feiba®</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-A-Patienten mit FVIII-Inhibitor</li> <li>• Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-B-Patienten mit FIX-Inhibitor</li> <li>• Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei nicht Hämophiliekranken mit einem erworbenen Inhibitor gegen die Faktoren VIII, IX oder XI.</li> </ul> <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.</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

### Weitere Arzneimittel

Emicizumab B02BX Hemlibra®	Hemlibra wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern. Hemlibra kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.
Eptacog alfa B02BD08 NovoSeven®	Rekombinanter Faktor VIIa NovoSeven® wird angewendet zur Behandlung von Blutungen und Prophylaxe von Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen bei folgenden Patientengruppen: <ul style="list-style-type: none"><li>• bei Patienten mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktoren VIII oder IX &gt; 5 Bethesda-Einheiten (BE)</li><li>• bei Patienten mit angeborener Hämophilie, bei denen mit einem starken Anstieg des Hemmkörpers bei Verabreichung von Faktor VIII oder Faktor IX zu rechnen ist</li></ul> [...]

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

**Vorgang: 2018-B-076z (Rurioctocog alfa pegol)**

Auftrag von: Abt. AM

bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 11.04.2018

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

## Inhalt

Systematische Recherche: .....	2
Indikation: .....	2
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse.....	4
Cochrane Reviews .....	11
Systematische Reviews .....	15
Leitlinien .....	18
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	28
Literatur .....	30
Anhang .....	32

## Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Hämophilie A* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 20.02.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 364 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 17 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## Indikation:

zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel).

Abkürzungen:

AE	Adverse event
aPCC	activated prothrombin complex concentrate
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendation
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HRQoL	Health related quality of life
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JOS	Joint Outcome Study
LoE	Level of Evidence
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PCC	prothrombin complex concentrate
rFVIIa	recombinant activated factor VIIa
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SoR	Strength of Recommendation
TRIP	Turn Research into Practice Database
UKHCDO	UK Haemophilia Centre Doctors Organization
vCJD	Creutzfeldt-Jakob disease
WHO	World Health Organization

## IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p><b>G-BA, 2011 [8].</b></p> <p>Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in der Fassung vom 18. Oktober 2005 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 7 (S. 88) vom 11. Januar 2006 in Kraft getreten am 12. Januar 2006; zuletzt geändert am 15. Dezember 2011 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 197 (S. 4 655) vom 30. Dezember 2011 in Kraft getreten am 31. Dezember 2011. Anlage 2, Nr. 2: Diagnostik und Versorgung von Patienten mit Gerinnungsstörungen (Hämophilie)</p>	<p>Diagnostik und Versorgung von Patienten mit Gerinnungsstörungen (Hämophilie)</p> <p>Konkretisierung der Erkrankung und des Behandlungsauftrages mittels Angabe von Diagnosen (mit ICD-Kodifizierung) mit diagnostischen und therapeutischen Prozeduren</p> <p>Zu hämostaseologischen/transfusionsmedizinischen Fragestellungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapiewahl (z. B. Immuntoleranz, Prophylaxe vs. Bedarfsmedikation, Heimselbstbehandlung)</li> <li>• Präparatewahl (Heimselbstbehandlung, rekombinante vs. Plasmapräparate, Dosis)</li> <li>• Laboruntersuchungen (Klinische Chemie und Blutbild, Blutgruppenbestimmung und weitere immunhämatologische Diagnostik, umfassende Gerinnungsdiagnostik mit Einzelfaktorbestimmungen, Hemmkörperbestimmung- und Titration, immunologische und HLA-Diagnostik)</li> <li>• Infektionsdiagnostik (HIV, Hepatitis B und C etc.)</li> <li>• Transfusion von Blutkomponenten</li> </ul> <p>Die Betreuung der Hämophilie-Patienten soll in einem interdisziplinären Team erfolgen.</p> <p>Das Krankenhaus sollte an (inter-) nationalen (prospektiven) Studien und Dokumentationen/Erfassungen (Register) zur Hämo- und Pharmakovigilanz teilnehmen. Die Befähigung zu klinischer Forschung, zur Durchführung klinischer Prüfungen nach § 40 AMG sowie zur Behandlung mit Blutprodukten gemäß §§ 14, 15 TFG sollte vorliegen.</p> <p>Das interdisziplinäre Team soll von einem Internisten (Hämostaseologen oder Hämatologen) oder einem Transfusionsmediziner mit der fakultativen Weiterbildung Hämostaseologie oder einem Pädiater geleitet und koordiniert werden.</p>
<p><b>G-BA, 2014 [6].</b></p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen</p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</b> 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><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substituierungspflichtige Hämophilie Patienten handelt.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate.</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Behandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparaten:</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>

<p>Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Turoctocog alfa</p> <p><u>Siehe auch:</u> <b>IQWiG, 2014 [14].</b></p>	
<p><b>G-BA, 2015 [7].</b></p> <p>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><u>Siehe auch:</u> <b>IQWiG, 2015 [12].</b></p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</b> 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><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie Patienten handelt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate.</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Behandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparaten:</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p><b>IQWiG, 2015 [13].</b></p> <p>Therapie von Hämophilie-Patienten. Rapid Report A13-07</p>	<p><b>Fragestellung</b></p> <p>Das Ziel des vorliegenden Rapid Reports untergliedert sich in 3 Teilfragestellungen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Eine Kartierung der Evidenzlage in der langfristigen Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B mit Faktorpräparaten. Dies betrifft den Vergleich: <ul style="list-style-type: none"> <li>• unterschiedlicher Therapiestrategien (anlassbezogen vs. prophylaktisch),</li> <li>• verschiedener Faktorpräparate (aus Humanplasma gewonnen bzw. rekombinant),</li> <li>• unterschiedlicher Dosierungsregime,</li> <li>• unterschiedlicher prophylaktischer Therapieregime (primär bzw. sekundär prophylaktisch, Dauer der prophylaktischen Behandlung).</li> </ul> </li> <li>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.</li> <li>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.</li> </ol>

## 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).

#### Quellen:

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
<b>unterschiedliche Therapiestrategien</b>		
prophylaktische vs. anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII	3	-
<b>unterschiedliche prophylaktische Therapieregime (Dosierung beziehungsweise Applikationsfrequenz)</b>		
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	-
<b>unterschiedliche Faktorpräparate</b>		
Faktor-VIII-Präparat mit niedrigerem vs. Faktor-VIII-Präparat mit höherem Reinheitsgrad	5	-
rekombinantes vs. plasmatisches Faktor-VIII-Präparat	-	1
<b>unterschiedliche Strategien zur Immuntoleranzinduktion mit Faktorpräparaten</b>		
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

Übergordnetes Themengebiet / Therapievergleich Erkrankungssubtyp / Altersgruppe <sup>a</sup>		unterschiedliche Therapiestrategien	unterschiedliche prophylaktische Therapieregime (Dosierung beziehungsweise Applikationsfrequenz)			unterschiedliche Faktorpräparate		unterschiedliche Strategien zur Immuntoleranzinduktion mit Faktorpräparaten	
		prophylaktische vs. on-demand-Behandlung	hochfrequente vs. niedrigfrequente Standardprophylaxe	Standardprophylaxe vs. alternatives prophylaktisches Therapieregime	Faktorpräparat mit niedrigerem vs. höherem Reinheitsgrad	Faktorpräparat mit höherem vs. niedrigerem 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 Erwachsene 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 (B1 4.022 / T1-301 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.

#### Quellen:

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].

Quellen:

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/MC5\\_00109692.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/MC5_00109692.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/MC5\\_00109691.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/MC5_00109691.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 katheterassozierten 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,

	<p>keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich der Gesamtmortalität sowie lebensbedrohlicher Blutungen aufgrund qualitativ unzureichender und damit nicht interpretierbarer Daten sowie hinsichtlich der Gelenkfunktion und der gesundheits-bezogenen Lebensqualität aufgrund nicht verwertbarer Daten, keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder Schaden im Hinblick auf Thromboembolien und katheterassoziierte Thrombosen aufgrund fehlender Daten sowie im Hinblick auf Infektionen an der Kathetereinstichstelle, SUE, Abbrüche wegen UE und die Hemmkörperbildung (alle Titer sowie High-Responder) aufgrund qualitativ unzureichender und damit nicht interpretierbarer Daten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für den Vergleich der prophylaktischen gegenüber der anlassbezogenen Behandlung mit Faktor IX bei Kindern mit Hämophilie B liegen keine Daten vor.</li> </ul>
<p><b>G-BA, 2016 [4].</b></p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGBV – Efmorococog alfa, vom 16. Juni 2016</p> <p><u>Siehe auch:</u> <b>IQWiG 2016 [10].</b></p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet</b> (laut Zulassung vom 19. November 2015): Efmorococog alfa (Elocta®)<sup>1</sup> 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><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substituionspflichtige Hämophiliepatienten handelt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate.</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie):</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p><b>G-BA, 2017 [5].</b></p> <p>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 – Lonoctocog alfa</p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 4. Januar 2017):</b> Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). Afstyla® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> 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><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>

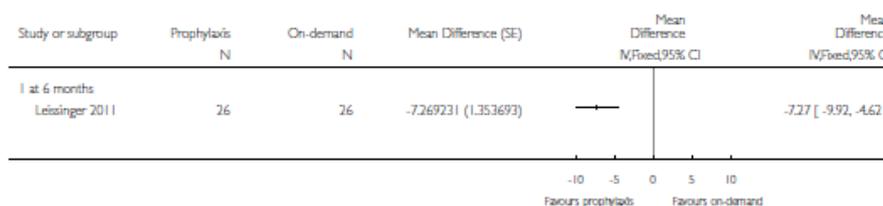
Siehe auch:  
**IQWiG, 2017**  
**[11].**

## Cochrane Reviews

<p><b>Chai-Adisaksopha C et al., 2017 [2].</b></p> <p>Bypassing agent prophylaxis in people with haemophilia A or B with inhibitors</p>	<p>1. Research question</p> <p>to assess the effects of bypassing agent prophylaxis to prevent bleeding in people with haemophilia A or B and inhibitors</p>
	<p>2. Methods</p> <p>Population: Males of any age with severe congenital haemophilia A or B complicated by high-responding inhibitors to FVIII or FIX, respectively, requiring a bypassing agent as prophylaxis to control or prevent bleeding.</p> <p>Intervention/Comparator: Prophylaxis versus on-demand → Prophylaxis, at any dose, any dosing frequency, and any regimen, of rFVIIa or APCC for preventing bleeding versus each other or no prophylaxis</p> <p>Outcomes (e.g. primary/secondary outcomes):</p> <p><u>Primary outcome:</u> Overall bleeding events (per month)</p> <p><u>Secondary outcomes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Annualised bleeding rate</li> <li>• Target joint bleeding rate</li> <li>• Annualised joint bleeding rate (AJBR)</li> <li>• Quality of life (QoL) (generic and specific validated scales including EQ-5D, Haem-A-QoL, Haemo-QoL)</li> <li>• Safety of the bypassing agents including adverse events, serious adverse events, or thromboembolic events</li> <li>• Cost and resource utilization when comparing prophylaxis to on-demand treatment regimens, including overall drug utilization</li> </ul> <p>Literature search: systematic search to 12 December 2016</p> <p>Number of studies/patients included (total): We included four randomized studies (duration 7 to 15 months) involving 116 males. Two studies compared on-demand treatment to prophylaxis with bypassing agents.</p> <p>Quality assessment of studies: Cochrane risk of bias tool</p>
	<p>3. Results</p> <p>Quality of the studies: Risk of bias was judged to be high in two studies due to the open-label study design and in one study due to attrition bias.</p> <p><i>Note: Only one study included patients with (severe) haemophilia A (Leissingner 2011).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In one study (Leissingner 2011 → only haemophilia A patients) (34 males) prophylaxis significantly reduced mean overall bleeding rates (MD: - 7.27 (95% CI -9.92 to -4.62) (low quality evidence), mean number of overall bleeding events per month (MD: -1.10 (95% CI -1.54 to -0.66), mean number of hemarthrosis (MD: -6.60 (95% CI -9.32 to -3.88) (low quality evidence) and mean number of joints that had hemarthrosis (MD: -0.90 (95% CI -1.36 to -0.44).</li> </ul>

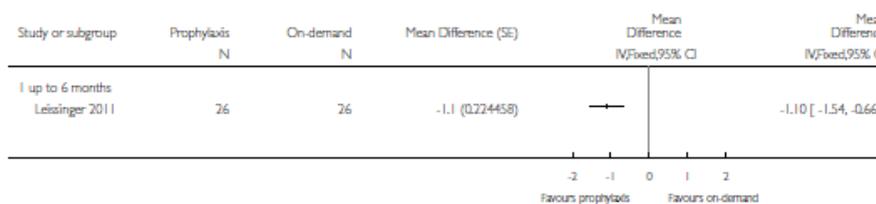
Comparison: 1 Prophylaxis compared to on-demand anti-inhibitor coagulant complex (AICC) or factor eight inhibitor bypassing activity (FEIBA NF)

Outcome: 1 Overall bleeding rates total number of bleeding events



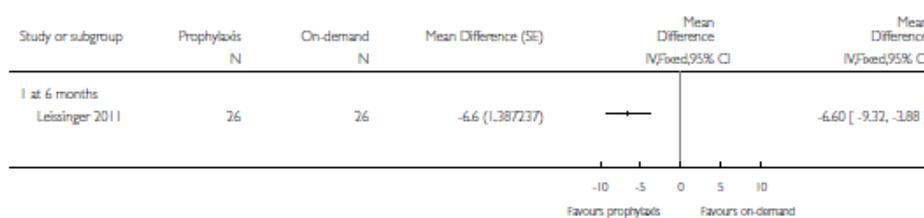
Comparison: 1 Prophylaxis compared to on-demand anti-inhibitor coagulant complex (AICC) or factor eight inhibitor bypassing activity (FEIBA NF)

Outcome: 2 Overall bleeding rates: number of monthly bleeding events



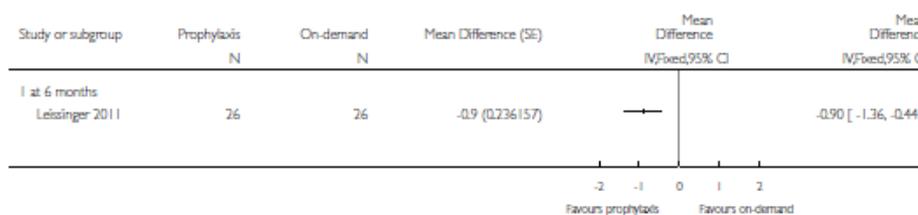
Comparison: 1 Prophylaxis compared to on-demand anti-inhibitor coagulant complex (AICC) or factor eight inhibitor bypassing activity (FEIBA NF)

Outcome: 3 Target joint bleeding rate: number of hemarthroses



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

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



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

	<p>0.54 to 149.50) (moderate quality evidence).</p> <p>4. <u>Authors' conclusions and comments:</u> The evidence suggests that prophylaxis with bypassing agents may be effective in reducing bleeding in males with haemophilia with inhibitors. However, there is a lack of evidence for the superiority of one agent over the other or for the optimum dosage regimen. Further studies are needed to evaluate the benefits and harms of prophylaxis treatment on health-related quality of life, as well as the effects of dose of bypassing agents on the outcomes.</p> <p>5. <u>Please note:</u> The overall quality of evidence was moderate to low due to imprecision from limited information provided by studies with small sample sizes and incomplete outcome data in one study.</p>
<p><b>MatinoD et al., 2015 [16].</b></p> <p>Recombinant factor VIIa concentrate versus plasma-derived concentrates for treating acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors.</p>	<p>1. Research question</p> <p>to determine the clinical effectiveness of recombinant factor VIIa concentrate compared to plasma-derived concentrates for treating acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors</p> <hr/> <p>2. Methods</p> <p><u>Population:</u> Children and adults with haemophilia, of all degrees of severity diagnosed by decreased blood levels of functional procoagulant FVIII or FIX and with FVIII or FIX inhibitors of any titre.</p> <p><u>Intervention:</u> Recombinant FVIIa concentrate (rFVIIa)</p> <p><u>Comparator:</u> human plasma-derived concentrates (high-dose human or recombinant FVIII or FIX concentrate; PCCs; aPCC)</p> <p><u>Outcomes (e.g. primary/secondary outcomes):</u></p> <p><i>Primary outcomes</i></p> <p>1. Early cessation of bleeding measured by</p> <p>i) changes on any subjective or objective pain and mobility scale or</p> <p>ii) by the volume of haematoma assessed radiologically at any point in the first 48 hours</p> <p><i>Secondary outcomes</i></p> <p>1. Number of participants requiring additional or alternative treatment</p> <p>2. Number of participants with adverse effects (thromboses; allergic reactions)</p> <p>3. Correction of abnormal haemostatic laboratory test results</p> <p><u>Literature search:</u> most recent search 23 September 2015</p> <p><u>Number of studies/patients included (total):</u> 2 studies, one included only patients with haemophilia A (N=66 patients); the second study enrolled both haemophilia A and B patients.</p> <p><u>Quality assessment of studies:</u> Cochrane Risk of Bias Tool</p> <hr/> <p>3. Results</p>

	<p><u>Quality of studies:</u> There were some major problems with regards to the way both trials were designed, in relation to knowing which treatment group each person was in (both before the trial was started and during) and also how missing results were handled.</p> <p>→ Participants in both trials included adults and children with severe haemophilia with inhibitors (Astermark 2007; Young 2008). The Astermark trial only included participants with haemophilia A; the Young trial included participants with both haemophilia A and B and did not separately specify the numbers of each.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The Astermak trial enrolled 66 participants; however, 14 withdrew prior to treatment or were treated only once. Diaries for a further four participants were not completed (Astermark 2007). The Young trial randomised 42 participants, with 21 completing all three treatment arms.</li> <li>• Both the included trials compared rFVIIa with aPCC.</li> <li>• The trials did not show a difference in how well the two products worked and both were tolerated equally well with no clotting complications. We conclude that both recombinant factor VIIa and plasma-derived concentrates can be used to treat bleeds in people with haemophilia and inhibitors.</li> </ul>
	<p>4. <u>Authors' conclusions and comments:</u> Both the treatments were shown to be effective and safe and can be used to treat bleeding in people with hemophilia with inhibitors, but were not able to prove superiority of one treatment over the other.</p>

## Systematische Reviews

<p><b>Castro HE et al., 2014 [1].</b></p> <p>The History and Evolution of the Clinical Effectiveness of Haemophilia Type A Treatment: A Systematic Review</p>	<p>1. Research question</p> <p>to assess the evidence of different treatment options for haemophilia type A over the past four decades, focusing on the most important technological advances that have influenced the natural course of this “royal disease”.</p>
	<p>2. Methods</p> <p><u>Population:</u> Patients with haemophilia A</p> <p><u>Intervention:</u> current interventions (1970 was set as relevant date since it was the time of starting use of plasma-derived clotting factors)</p> <p><u>Comparator:</u> conventional interventions</p> <p><u>Outcomes (e.g. primary/secondary outcomes):</u> including at least one of these dimensions: bleeding episodes, frequency and importance of adverse effects, potential complications, quality of life, cost-effectiveness, and cost-utility and the development of inhibitors</p> <p><u>Literature search:</u> Medline, EMBASE, health economics and health technology assessment database, Ovid, ACP Journal Club, Cochrane Controlled Trials Register, The Cochrane Database of Systematic Reviews und Econlit from 1970</p> <p><u>Number of studies/patients included (total):</u> total of 38 publications were finally included in this qualitative analysis</p> <p><u>Quality assessment of studies:</u> 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>
	<p>3. Results</p> <p><u>Quality of the studies:</u> 9 studies scored ++, 26 studies scored +, and 3 studies scored 0</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prophylaxis defined as a form of prevention has proven to be superior in preventing bleeding events, and their subsequent sequelae.</li> </ul>

- Although there are several prophylactic schemes, a consensus meeting of experts held in London in 2002 helped to define “primary prophylaxis” as a long-term continuous treatment (intent of treating 52 weeks/year up to adulthood receiving treatment at a minimum of 46 weeks/year) started before the age of 2 years and prior to any clinically evident joint bleeding or before the onset of joint damage irrespective of age (defined as having had no more than one joint bleed). This prophylactic replacement of clotting factor has been recommended as the gold standard of care by the WFH and the World Health Organization (WHO).
- The US Joint Outcome Study (JOS), the first RCT that compared prophylaxis and on-demand therapy, included 65 young children (< than 30 months of age), who were randomized to receive prophylaxis versus on-demand treatment (infusions of 25 IU/Kg of FVIII every 2 days for prophylaxis versus on-demand treatment three or more infusions of FVIII, using at least 80 UI/Kg to treat articular bleeds), the annual mean incidence of bleeding episodes was much less in the prophylaxis group compared to the on-demand group ( $0.63 \pm 1.35$  vs.  $4.89 \pm 3.57$  respectively  $P < 0.001$ ).
- A consensus about the best prophylaxis protocol is still undetermined. Primary prophylaxis based on the Swedish protocol (also known as the high-dose Malmö protocol) involves the administration of 20–40 FVIII IU/Kg three times a week, and is currently considered the gold standard of care. This protocol is recommended by the WFH, WHO, the UK Haemophilia Centre Doctors Organization and the Medical and Scientific Advisory Council of the US National Haemophilia Foundation as the optimal treatment until a cure is available.
- The Dutch intermediate-dose prophylaxis protocol supplies 15–25 FVIII IU/Kg infused two or three times a week and the subsequent prophylactic dose is adjusted based on spontaneous breakthrough bleeding into joints and not according to the subject body weight or trough levels of FVIII.
- options to treat haemophilic patients with inhibitors
  - high-doses of human FVIII:
    - use for treating acute bleeding episodes in patients with inhibitors and low responding inhibitors, when the inhibitor levels are between 5 and 10 UB
  - high purity factor VIII (pFVIII):
    - Inhibitors usually respond in a less aggressive form to pFVIII than to hFVIII, in this form factor VIII is neutralized slowly and in a partial form.
    - Allergic transfusion and pyrogenic reactions occur in around 40% of cases, resulting in fever, rash, hives, chills, flushing, shivering, thrombocytopenia and lumbar pain.
  - bypassing agents:
    - Prothrombin Complex Concentrates—PCCs:
      - contain factor II (FII), FVII, factor IX (FIX), factor X (FX) and trace amounts of FVIII, activated FVII and activated FIX
      - can control 50% of mild to moderate bleeding episodes and hemorrhages secondary to dental surgery in a third of cases.
      - adverse effects: dizziness, headache, flushing, pulmonary thromboembolism and myocardial infarction.
      - Usage has been discontinued in recent years in the UK as well as in other European countries
    - Activated Prothrombin Complex concentrate (aP-CCs), FVIII bypassing agent—FEIBA:
      - Activated PCCs contain FII, FVII, FIX, FX and trace amounts of FVIII.
      - efficacy rate for FEIBA in the management of acute bleeding 85% or higher
      - 4% of infusions are associated with the developing of fever, dizziness, chest discomfort, and thrombotic episodes (e.g.

	<p>Myocardial infarction)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ not the first line of therapy in threatening episodes at least that the inhibitor is so high that does not allow a treatment with factor VIII.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Recombinant Factor VIIa (rFVIIa): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Response judged to be effective in about 80% of cases at 6 hours (for acute bleeding episodes)</li> <li>○ bleeding frequency was reduced by 45% and 59% during prophylaxis</li> <li>○ No thromboembolic events were reported during the prophylaxis treatment period</li> </ul> </li> <li>- Immune tolerance therapy <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Goal: inhibitor eradication</li> </ul> </li> </ul> <p>High dose, high frequency of FVIII + maybe FEIBA + maybe extracorporeal immunoadsorption, cyclophosphamide, intravenous immunoglobulin, immunosuppressant drugs, Rituximab</p> <hr/> <p>4. <u>Authors' conclusions and comments</u>: 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>
--	---

## Leitlinien

<p><b>Lopez-Fernandez MF et al., 2016 [15].</b></p> <p>Spanish Consensus Guidelines on prophylaxis with bypassing agents in patients with haemophilia and inhibitors</p>	<p><b>Aim/Research question:</b></p> <p>This guideline offers the most comprehensive evaluation of the clinical evidence base to date and should be of considerable benefit to clinicians facing the challenge of managing patients with severe hemophilia A with high-titre FVIII inhibitors.</p>
	<p><b>Methods</b></p> <p><u>Basis of guideline development</u></p> <p>A literature search of articles published in the English language up to March 2015 was undertaken using PubMed/Medline and the main international haematology and thrombosis and haemostasis congresses (up to March 2015).</p> <p>The expert panel included nine Spanish haematologists.</p> <p><u>LoE/GoR</u></p> <p>The levels of evidence (LoE) and recommendations were evaluated according to the system developed by the USA Agency for Health Care Policy and Research. Those recommendations based on evidence obtained from at least one good quality randomised-controlled trial (evidence levels Ia and Ib) were designated as grade A. Those based on well conducted non-randomised clinical studies (evidence levels IIa, IIb, III) were designated as grade B and other recommendations based on expert opinion and/or clinical experience (evidence level IV) were rated as grade C.</p> <p><i>Please note: Due to the limited evidence, most recommendations are based on case studies/series (LoE C). This guidelines does not fully conform to an S3 guideline, but was supplemented due to the lack of higher-quality evidence. Recommendations are not directly linked to literature; however, underlying literature is described in the preceding paragraph.</i></p>
	<p><b>Recommendations</b></p> <p><u>Number of analysed studies in each prophylactic group:</u></p>

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

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

#### Number of patients included in each prophylactic group:

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

#### Which patients may benefit from prophylaxis with bypassing agents?

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

cases.

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

**Which agent is recommended for each of the patient groups?**

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

**When should prophylaxis be interrupted?**

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

**Are there special safety concerns?**

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

	<p>prophylaxis via a CVAD and should be used only when strictly necessary and for a limited duration of time. Measures to prevent infections should be adopted.</p>
<p><b>Collins PW et al., 2013 [3].</b> Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization</p>	<p><b>Aim/Research question:</b> to provide healthcare professionals with pragmatic guidance on the management of patients with FVIII/FIX inhibitors although individual patient circumstances may dictate an alternative approach.</p> <hr/> <p><b>Methods</b></p> <p><u>Basis of guideline development</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Update of UK Haemophilia Centre Doctors Organization (UKHCDO) guidelines on the management of factor VIII/IX (FVIII/IX) inhibitors in congenital haemophilia (Hay et al, 2000, 2006).</li> <li>• Suche in Pubmed (keine Angabe zum Suchzeitraum)</li> <li>• Autorengruppe erstellt Entwurf, Review des Entwurfes durch UKHCDO Beirat, 50 UK haematologists, the British Committee for Standards in Haematology (BCSH) and the British Society for Haematology Committees</li> <li>• None of the authors had conflicts of interest to declare. All authors have made a declaration of interests to the BSH and Task Force Chairs which may be viewed on request.</li> <li>• Recommendations are not directly linked to literature; however, underlying literature is presented as good as possible.</li> <li>• The guideline will be reviewed after 5 years or earlier if significant developments occur.</li> </ul> <p><u>Level of Evidence (LoE) / Strength of Recommendation (SoR):</u> Grade system</p> <p><i>Please note: This guidelines does not fully conform to an S3 guideline, but was supplemented due to the lack of higher-quality evidence.</i></p> <hr/> <p><b>Recommendations</b></p> <p><u>Inhibitor eradication</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Immune toleration induction is recommended for patients with severe haemophilia A and a persistent inhibitor that interferes with prophylaxis or treatment of bleeds at standard doses of FVIII (Grade 1B).</li> <li>• If there is an inadequate decrease in the inhibitor titre (20% reduction over a 6-month period) an alternative strategy may be considered. Options include FVIII dose increase, the introduction of pdFVIII, immunosuppression with rituximab, or stopping ITI (Grade 2C). If there is no adequate response within 6 months after introduction of second-line therapy ITI should be stopped (Grade 2C).</li> <li>• In patients with mild/moderate haemophilia A and an inhibitor, a trial of on-demand bypassing therapy should precede consideration of ITI, the success rate of which is low in this group. (Grade 1C).</li> <li>• In patients with mild/moderate haemophilia A and an inhibitor associated</li> </ul>

	<p>with a bleeding phenotype similar to acquired haemophilia A, a trial of immunosuppression should be considered (Grade 2C).</p> <p><u>Prophylaxis for inhibitor patients</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Available data strongly support the view that prophylaxis with a bypassing agent is not as efficacious as FVIII/IX, strengthening the recommendation to tolerize an inhibitor early.</li> <li>• Prophylaxis with a bypassing agent should be considered in young children after the first haemarthrosis to reduce the risk of arthropathy (Grade 2C).</li> <li>• If prophylaxis is required in patients awaiting ITI, rFVIIa should be used (Grade 2C).</li> <li>• Prophylaxis with bypassing agents in patients on ITI should undergo a trial reduction when FVIII recovery is measureable and stopped when the Bethesda titre is negative, assuming significant break-through bleeds do not result (Grade 2C).</li> <li>• Prophylaxis may be considered in older patients with recurrent bleeds or progressive arthropathy (Grade 2C).</li> <li>• The choice of product for prophylaxis should be considered on an individual basis, taking into account previous response to treatment, logistics of administration and cost (Grade 2C).</li> <li>• If the initial regimen is unsuccessful, increasing the frequency of infusion is more likely to be effective than increasing the dose (Grade 2C).</li> </ul>
<p><b>Srivastava A et al., 2013 [17].</b></p> <p>Guidelines for the management of hemophilia.</p>	<p><b>Aim/Research question:</b> Recommendations for the treatment of hemophilia A</p> <hr/> <p><b>Methods</b></p> <p><u>Basis of guideline development</u></p> <p>No information on the literature search, consensus process and review of the guideline. All recommendations are documented with references.</p> <p>Level of Evidence (LoE) / Strength of Recommendation (SoR): Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence</p>

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	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
Is this (early detection) test worthwhile? (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

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

**Please note:** The guideline does not fully conform to an S3 guideline, but was presented due to the lack of higher-grade evidence

## Recommendations

### Prophylactic factor replacement therapy

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

Quellen:

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.

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

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.

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

Quellen:

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.

- 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]

Quellen:

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.

- 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]

Quellen:

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

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

- 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**

For patients with hemophilia A, factor VIII preparations are the treatment of choice. There is no recommendation for recombinant or plasmatic preparations.

- 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]

#### *Quellen:*

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**

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]

#### *Quellen:*

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.

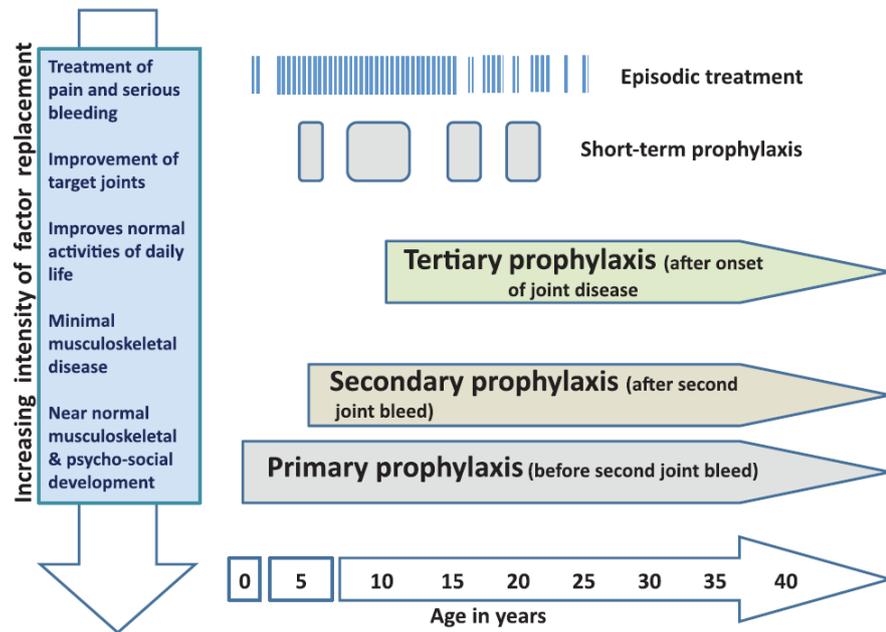
- For treatment of FIX deficiency, a product containing only FIX is more appropriate than prothrombin complex concentrates, which also contain other clotting factors such as factors II, VII, and X, some of which may

become activated during manufacture. Products containing activated clotting factors may predispose to thromboembolism. (Level 2) [7,8]

Quellen:

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

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



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

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

Hanley J et al., 2017 [9].

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

**Aim/Research question:**

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

**Methods**

Basis of guideline development

The information contained in this guideline was gathered from an appropriate and pertinent literature search in relation to UK practice. *Please note:* No further details on the literature search

The writing group produced the draft guideline, which was subsequently revised by consensus by members of the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) Advisory Board.

Recommendations are not linked to literature

Level of Evidence (LoE) / Strength of Recommendation (SoR)

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

SoR: GRADE

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

### **Recommendations**

#### **Non - Inhibitor patients - Recommendations**

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

#### **Inhibitor patients - Recommendations**

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

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

### Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 20.02.2018

#	Search
1	[mh Hemophilia A]
2	((haemophil* or hemophil*) and a):ti,ab,kw
3	(haemophil* or hemophil*):ti
4	(factor and (VIII or 8) and deficien*):ti,ab,kw
5	willebrand*:ti,ab,kw
6	#1 or #2 or #3 or #4
	#5 Publication Year from 2013 to 2018

### Leitlinien, systematische Reviews, Health Technology Assessments in Medline (PubMed) am 20.02.2018

#	Search
1	Hemophilia A[mh]
2	(haemophil*[tiab] OR hemophil*[tiab]) AND a[tiab]
3	haemophil*[ti] OR hemophil*[ti]
4	factor[tiab] AND VIII[tiab] AND deficien*[tiab]
5	willebrand*[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
8	((#7) AND ("2013/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp]))

#	Search
1	Hemophilia A[mh]
2	(haemophil*[tiab] OR hemophil*[tiab]) AND a[tiab]
3	Haemophil*[tiab] OR hemophil*[tiab]
4	factor[tiab] AND VIII[tiab] AND deficien*[tiab]
5	willebrand*[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title])

8	(((#7) AND ("2013/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]))
---	--

## 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. **Chai-Adisaksopha C, Nevitt SJ, Simpson ML, Janbain M, Konkle BA.** Bypassing agent prophylaxis in people with hemophilia A or B with inhibitors. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2017(9):Cd011441. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011441.pub2/abstract>.
3. **Collins PW, Chalmers E, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, et al.** Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline. *Br J Haematol* 2013;160(2):153-170.
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 – Efmoroctocog alfa, vom 16. Juni 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 20.02.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2615/2016-06-16\\_AM-RL-XII\\_Efmoroctocog-alfa\\_D-195\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2615/2016-06-16_AM-RL-XII_Efmoroctocog-alfa_D-195_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 SGBV – Lonooctocog alfa, vom 20. Juli 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 20.02.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3010/2017-07-20\\_AM-RL-XII\\_Lonooctocog-alfa\\_D-273\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3010/2017-07-20_AM-RL-XII_Lonooctocog-alfa_D-273_BAnz.pdf).
6. **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: 20.02.2018]. 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](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2026/2014-07-03_AM-RL-XII_Turoctocog%20alfa_2014-01-15-D-092_BAnz.pdf).
7. **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 – Simooctocog alfa vom 07.05.2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 20.02.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2245/2015-05-07\\_AM-RL-XII\\_Simooctocog%20alfa\\_2014-11-15-D-140\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2245/2015-05-07_AM-RL-XII_Simooctocog%20alfa_2014-11-15-D-140_BAnz.pdf).
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Ambulanten Behandlung im Krankenhaus nach § 116b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in der Fassung vom 18. Oktober 2005 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 7 (S. 88) vom 11. Januar 2006, in Kraft getreten am 12. Januar 2006; zuletzt geändert am 15. Dezember 2011, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 197 (S. 4655) vom 30. Dezember 2011, in Kraft getreten am 31. Dezember 2011. Anlage 2, Nr. 2: Diagnostik und Versorgung von Patienten mit Gerinnungsstörungen (Hämophilie) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2011. [Zugriff: 20.02.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-576/ABK-RL\\_2011-12-15\\_WZ-Seite-43-45\\_rot.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-576/ABK-RL_2011-12-15_WZ-Seite-43-45_rot.pdf).

9. **Hanley J, McKernan A, Creagh MD, Classey S, McLaughlin P, Goddard N, et al.** Guidelines for the management of acute joint bleeds and chronic synovitis in haemophilia: A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline. *Haemophilia* 2017;23(4):511-520.
10. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Efmoroctocog alfa - Bewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-54 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 20.02.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 376). URL: [https://www.iqwig.de/download/A15-54\\_Efmoroctocog%20alfa\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-54_Efmoroctocog%20alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
11. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Lonoctocog alfa (Hämophilie A) - Bewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-03 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2017. [Zugriff: 20.02.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 506). URL: [https://www.iqwig.de/download/A17-03\\_Lonoctocog-alfa\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A17-03_Lonoctocog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
12. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Simoctocog alfa - Bewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-41 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 20.02.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 277). URL: [https://www.iqwig.de/download/A14-41\\_Simoctocog-alfa\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-41_Simoctocog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
13. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Therapie von Hämophilie-Patienten; Rapid Report; Auftrag A13-07 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 20.02.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 305). URL: [https://www.iqwig.de/download/A13-07\\_Rapid-Report\\_Therapie-von-Haemophilie-Patienten.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-07_Rapid-Report_Therapie-von-Haemophilie-Patienten.pdf).
14. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Turoctocog alfa - Bewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-04 [online]. 10.04.2014. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 20.02.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 218). URL: [https://www.iqwig.de/download/A14-04\\_Turoctocog-alfa\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-04_Turoctocog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
15. **Lopez-Fernandez MF, Altisent Roca C, Alvarez-Roman MT, Canaro Hirnyk MI, Mingot-Castellano ME, Jimenez-Yuste V, et al.** Spanish Consensus Guidelines on prophylaxis with bypassing agents in patients with haemophilia and inhibitors. *Thromb Haemost* 2016;115(5):872-895.
16. **Matino D, Makris M, Dwan K, D'Amico R, Iorio A.** Recombinant factor VIIa concentrate versus plasma-derived concentrates for treating acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2015(12). URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004449.pub4/abstract>.
17. **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.

## Anhang