

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Efmoroctocog alfa (ELOCTA®)*  
Swedish Orphan Biovitrum GmbH

**Modul 3 A**

*Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten  
mit Hämophilie A*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 - allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	37
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	37
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	43
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	43
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	48
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	56
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	58
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	61
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	63
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	64
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	66
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	66
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	67
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	67
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	68
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	70
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	70
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	71

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Schweregarde der Hämophilie A .....	21
Tabelle 3-2: Dosierempfehlung der Faktor VIII Präparate nach Indikation .....	26
Tabelle 3-3: Angaben zur Prävalenz in Deutschland auf Basis der Daten der WFH und des DRH für das Jahr 2012 .....	32
Tabelle 3-4: Entwicklung der Patientenzahlen bis 2020 .....	33
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	34
Tabelle 3-6: Patientenzahlen der Hämophilie A nach Alter und Schweregrad (gemäß IQWiG) (58) .....	35
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	36
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)* .....	44
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	46
Tabelle 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	48
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	52
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	56
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	57
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) .....	57
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) .....	58
Tabelle 3-16: Risk Management Plan .....	68

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ca.	circa
DDD	Defined Daily Dose
DHR	Deutsches Hämophileregister
d. h.	das heißt
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FEIBA	Factor eight inhibitor bypass activity
FVIII	Faktor VIII
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis B Virus
HBC	Hepatitis C Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life
I.E.	Internationale Einheiten
Ig	Immunglobulin
IU	International Unit
i. v.	intravenös
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pdFVIII	<i>plasma derived FVIII</i>
PUP	<i>previously untreated patients</i>
rFVIII	<i>recombinant FVIII</i>
SGB	Sozialgesetzbuch

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
sog.	sogenannte
VerfO	Verfahrensordnung
WFH	World Federation of Haemophilia
z. B.	zum Beispiel

### 3 Modul 3 - allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Efmoroctocog alfa ist zur Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII Mangel) indiziert. Als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) werden für Efmoroctocog alfa rekombinante Blutgerinnungsfaktor VIII Präparate oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII Präparate (humanplasmatische Präparate) benannt.

Detailliert umfasst die ZVT die folgenden rekombinant hergestellten Blutgerinnungsfaktoren und humanplasmatischen Wirkstoffe:

- Rekombinante Faktor VIII Präparate
  - Octocog alfa (ADVATE, KOGENATE<sup>®</sup> Bayer, Helixate<sup>®</sup> NexGen, Recombinate Antihämophilie Faktor)
  - Moroctocog alfa (ReFacto AF<sup>®</sup>)
  - Turoctocog alfa (NovoEight<sup>®</sup>)
  - Simoctocog alfa (Nuwiq)
- Humanplasmatische Präparate (OCTANATE, Beriate<sup>®</sup>, Faktor VIII SDH Intersero, Haemoctin<sup>®</sup> SDH, Optivate<sup>®</sup>, Voncento, Wilate, IMMUNATE STIM plus<sup>®</sup>, Fanhdi<sup>®</sup>, Haemate<sup>®</sup> P).

Obwohl rekombinante Blutgerinnungsfaktor VIII Präparate oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII Präparate als ZVT benannt sind und dieser Einschätzung gefolgt wird, soll eine Abgrenzung von rekombinanten gegenüber humanplasmatischen Präparaten vorgenommen werden. Zu diesem Zweck soll auf Differenzierungsmerkmale eingegangen werden, die sich aus der therapeutischen Anwendung, dem Versorgungsalltag, ergeben.

In der Therapie der Hämophilie A werden Faktor VIII Konzentrate aus humanem Spenderplasma (*plasma derived FVIII* [pdFVIII]) und aus rekombinanter Herstellung (*recombinant FVIII* [rFVIII]) verwendet. Gemäß der Herstellungsbedingungen werden rFVIII Präparate unterschieden:

- Präparate der 1. Generation: enthalten humane oder tierische Plasmaproteine im Herstellungsprozess und im formulierten Produkt (in Deutschland nicht mehr vertreten),
- Präparate der 2. Generation: humane oder tierische Plasmaproteine werden im Herstellungsprozess verwendet, sind aber nicht im formulierten Produkt enthalten,
- Präparate der 3. Generation: frei von humanen oder tierischen Plasmaproteinen im gesamten Herstellungsprozess und im formulierten Produkt.

Die Produkte unterscheiden sich nicht in Bezug auf ihre Wirksamkeit, jedoch in Bezug auf ihre Sicherheit.

### Wirksamkeit

Es gibt keine Belege für Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen pdFVIII und rFVIII der verschiedenen Generationen.

### Sicherheit in Bezug auf Hemmkörper

Die Bildung inhibitorischer Antikörper (Hemmkörper) ist die wichtigste unerwünschte Wirkung einer Therapie mit pdFVIII oder rFVIII. Sie tritt bei ca. 20 bis 30 % zuvor unbehandelter Patienten (*previously untreated patients* [PUP]) auf und führt zu reduzierter oder fehlender Wirksamkeit der Therapie. Die Bildung von Hemmkörpern ist multifaktoriellen Ursprungs (1). Wesentlich sind Charakteristika des Patienten (Art der Faktor VIII Genmutation, Familienanamnese für Hemmkörperbildung) (2), die Umstände der Ersttherapie (Dosierung, Grund der Behandlung, prophylaktische Therapie) (3, 4) und möglicherweise auch das Produkt. Prospektive, vergleichende Studien zum Risiko der Hemmkörperbildung in Abhängigkeit vom Produkt liegen nicht vor. Während eine Studie mit einem ausgewählten pdFVIII gegen rFVIII ein erhöhtes Risiko durch rFVIII vermutete (5), zeigten Kohortenstudien wie die CANAL Studie (6) und die Rodin Studie (7) sowie eine aktuelle Metanalyse (8) keine Unterschiede im Vergleich zwischen pdFVIII und rFVIII. Jedoch zeigte sich in der Rodin Kohorte sowie in einer französischen und einer britischen Arbeit, dass rFVIII der 2. Generation (Octocog alfa der Handelsnamen KOGENATE® Bayer oder Helixate® NexGen) ein erhöhtes Risiko im Vergleich zu rFVIII der 3. Generation (Octocog alfa des Handelsnamens ADVATE und Moroctocog alfa des Handelsnamens ReFacto AF®) aufwies (7, 9, 10). Zusammenfassend erscheint nach derzeitiger Datenlage das Hemmkörperrisiko für rFVIII der 2. Generation erhöht, weshalb der Einsatz bei PUP mit schwerer Hämophilie A sehr kritisch diskutiert wird (11). Zwischen pdFVIII und rFVIII der 3. Generation bestehen nach derzeitiger Datenlage keine Unterschiede im Hemmkörperrisiko.

### Pathogensicherheit

Durch pdFVIII wurden in den 1980er Jahren das humane Immundefizienzvirus (HIV) und Hepatitisviren (HBV, HCV) übertragen. Die jährliche Mortalität stieg bei HIV-infizierten Patienten auf über 10 % an (12). Heute gelten pdFVIII Konzentrate durch verbesserte Spenderauswahl sowie Methoden zum Pathogennachweis und zur Elimination oder Inaktivierung von Pathogenen als sicher bezüglich der meisten viralen, bakteriellen und parasitären Pathogene (13, 14). Hersteller von pdFVIII weisen jedoch in den Fachinformationen darauf hin, dass *„bei der Verabreichung von Medikamenten, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt wurden, die Möglichkeit von Infektionskrankheiten durch die Übertragung von Infektionserregern nicht völlig ausgeschlossen werden.“* kann. *„Dies gilt auch für bisher unbekannt oder neu auftretende Viren und andere Krankheitserreger. Die ergriffenen Maßnahmen gelten als wirksam gegen umhüllte Viren wie HIV, HBV und HCV und gegen das nicht-umhüllte Virus HAV. Die Maßnahmen können bei nicht-umhüllten Viren wie Parvovirus B19 von begrenzter Wirksamkeit sein. Parvovirus-B19-Infektionen können schwerwiegende Folgen für schwangere Frauen (fetale Infektion) und für Personen mit Immunmangelkrankheiten oder gesteigerter Erythropoese (z.B. hämolytische Anämie) haben.“*. Derartige potentielle Risiken bestehen für rFVIII der 3. Generation nicht (14).

### Ärztliche Entscheidungsfindung in der Präparatewahl

Angesichts ähnlicher Wirksamkeit ist das unterschiedliche Sicherheitsprofil von pdFVIII und rFVIII der wesentliche Aspekt in der Auswahl eines Präparats für einen Patienten mit Hämophilie. Die Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer trifft keine Festlegung zugunsten einer Produktklasse (15). Vielmehr obliegt es dem behandelnden Arzt, den Patienten bzw. die Eltern pädiatrischer Patienten über die unterschiedlichen Sicherheitsaspekte aufzuklären und ein individuell geeignetes Präparat auszuwählen.

### Schlussfolgerungen zur Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Efmoroctocog alfa ist ein rFVIII Präparat, das bezüglich der Herstellungsbedingungen und des Sicherheitsprofils den rFVIII Präparaten der 3. Generation am ähnlichsten ist. Die rFVIII Präparate der 3. Generation (ADVATE, ReFacto AF<sup>®</sup>) eignen sich deshalb als zweckmäßige Vergleichstherapie.

PdFVIII eignet sich aufgrund des unterschiedlichen Sicherheitsprofils nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie. Als zweckmäßige Vergleichstherapie sind ebenfalls rFVIII Präparate der 2. Generation nicht geeignet, da sie aufgrund der erhöhten Hemmkörpertrate den rFVIII Präparaten der 3. Generation unterlegen sind.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Es hat kein Beratungsgespräch nach § 8 Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Wahl der ZVT stattgefunden.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

In der Auswahl der ZVT folgt die Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi) der Empfehlung des G-BA, die basierend auf § 6 Abs. 3 5. Kapitel Verfahrensordnung (VerfO) in den tragenden Gründen zum Beschluss für Simoctocog alfa und Turoctocog alfa sowie in den Beschlüssen über die Nutzenbewertung dargelegt wurde (16-19). So werden rekombinante und aus humanem Plasma hergestellte Präparate als gleichwertig angesehen und kommen gleichermaßen als ZVT in Frage (16-20). Die als ZVT festgelegten Präparate und Wirkstoffe sind alle im Anwendungsgebiet, Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A, zugelassen (16, 17, 20).

Eine nicht-medikamentöse Behandlung kann bei Patienten mit Hämophilie A nicht in Betracht gezogen werden (20). Bei kleinsten Verletzungen kann es infolge des fehlenden Faktor VIII zu schweren Blutungen kommen (21). Typisch auftretende Spontanblutungen, v. a. in Gelenken, führen bei inadäquater Behandlung zu Synovitis sowie progressiver Knorpel- und Knochendestruktion (hämophile Arthropathie) (22).

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Zur Erstellung des Abschnittes 3.1.2 wurden aus der Sobi bekannten Literatur und mittels händischer Literaturrecherche im Internet relevante Quellen selektiert. Des Weiteren wurden bereits veröffentlichte Beschlusstexte des G-BA herangezogen.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gouw SC, van den Berg HM. The multifactorial etiology of inhibitor development in hemophilia: genetics and environment. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2009;35(8):723-34.
2. Gouw SC, Van Der Bom JG, Van Den Berg HM, Zewald RA, Ploos Van Amstel JK, Mauser-Bunschoten EP. Influence of the type of F8 gene mutation on inhibitor development in a single centre cohort of severe haemophilia A patients. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2011;17(2):275-81.
3. Gouw SC, van den Berg HM, le Cessie S, van der Bom JG. Treatment characteristics and the risk of inhibitor development: a multicenter cohort study among previously untreated patients with severe hemophilia A. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2007;5(7):1383-90.
4. Gouw SC, van der Bom JG, Marijke van den Berg H. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*. 2007;109(11):4648-54.
5. Goudemand J, Rothschild C, Demiguel V, Vinciguerrat C, Lambert T, Chambost H, et al. Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood*. 2006;107(1):46-51.
6. Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G, Ettinghausen CE, Tedgard U, van den Berg HM. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*. 2007;109(11):4693-7.
7. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, Escuriola C, Cid AR, Claeysens-Donadel S, et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *The New England journal of medicine*. 2013;368(3):231-9.
8. Marcucci M, Mancuso ME, Santagostino E, Kenet G, Elalfy M, Holzhauser S, et al. Type and intensity of FVIII exposure on inhibitor development in PUPs with haemophilia A. A patient-level meta-analysis. *Thrombosis and haemostasis*. 2015;113(5):958-67.
9. Calvez T, Chambost H, Claeysens-Donadel S, d'Oiron R, Goulet V, Guillet B, et al. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. *Blood*. 2014;124(23):3398-408.

10. Collins PW, Palmer BP, Chalmers EA, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, et al. Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe hemophilia A, 2000-2011. *Blood*. 2014;124(23):3389-97.
11. van der Bom JG, Gouw SC, Rosendaal FR. Second-generation recombinant factor VIII and inhibitor risk: interpretation of RODIN study findings and implications for patients with haemophilia A. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2014;20(2):e171-4.
12. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, Giangrande PL, Lee CA, Makris M, et al. The impact of HIV on mortality rates in the complete UK haemophilia population. *Aids*. 2004;18(3):525-33.
13. Di Minno G, Canaro M, Ironside JW, Navarro D, Perno CF, Tiede A, et al. Pathogen safety of long-term treatments for bleeding disorders: still relevant to current practice. *Haematologica*. 2013;98(10):1495-8.
14. Di Minno G, Canaro M, Ironside JW, Navarro D, Perno CF, Tiede A, et al. Pathogen safety of long-term treatments for bleeding disorders: (un)predictable risks and evolving threats. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2013;39(7):779-93.
15. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Kapitel 6: Faktor VIII-Konzentrate (Stand 2008). 2014.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Turoctocog alfa. 2014.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Simoctocog alfa. 2015.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf 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 - Turoctocog alfa. 2014.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Simoctocog alfa. 2015.

20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V - Vorgang: 2014-11-15-D-140 Simoctocog alfa. 2014.
21. Oldenburg J, Barthels M. Angeborene Koagulopathien am Beispiel der Hämophilie A und B, Hemmkörperhämophilie. Hämostaseologie. 2008;28:335-47.
22. Olivieri M, Bidlingmaier C, Kurnik K. Plasmatische Hämostasestörungen. 2014:483-90.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt im Weiteren „Zielpopulation“ genannt. Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### **Beschreibung der Erkrankung**

Hämophilie A ist eine angeborene Störung der Blutgerinnung, die X-chromosomal rezessiv vererbt wird. Dadurch sind vor allem Männer betroffen. Die Hämophilie A ist mit 80 % die häufigste genetisch bedingte Blutgerinnungsstörung (1). Die Mutation auf dem X-Chromosom bedingt eine Synthesestörung des Faktors VIII in der Leber, der bei Hämophilie A Patienten fehlt oder vermindert vorhanden ist (2-4). Während bei der Hämophilie A die primäre Blutstillung durch Thrombozyten und von den Willebrand-Faktor noch normal verläuft, ist aufgrund des Faktor VIII Mangels die sekundäre Hämostase und damit die Bildung von Thrombin schwer beeinträchtigt. Blutungen können deshalb auch mit Verzögerung nach einer Verletzung auftreten.

#### Symptomatik und Krankheitsverlauf

Die Hämophilie A manifestiert sich vor allem durch spontane und traumatisch auftretende Gelenkblutungen, Muskelblutungen sowie bei Frauen durch Menorrhagien (5). Die Blutungsneigung besteht lebenslang, da bislang keine dauerhaft heilende Therapie bekannt ist. Durch den Erbgang dieser chronischen Erkrankung sind ganz überwiegend Männer betroffen. Die Hämophilie A wird anhand des Ausmaßes des Faktor VIII Mangels in verschiedene Schweregrade unterteilt: Schwer, mittelschwer und mild (Tabelle 3-1) (3).

#### *Krankheitsverlauf*

Nach der Geburt manifestiert sich die Hämophilie A zunächst oft nicht sofort. Nur bei 10 % der Neugeborenen treten spontane Blutungen auf (5) und bei 1 bis 8 % kommt es zu Kephalhämatomen oder intrakraniellen Blutungen (6). Die Blutungshäufigkeit steigt zwischen dem zweiten und vierten Lebensmonat bzw. wenn das Kind zu krabbeln oder zu laufen beginnt (5, 7). Hier kann es ohne äußerlich erkennbare Ursache (spontan) oder nach kleinsten Verletzungen zu schweren Blutungen kommen. Es manifestieren sich zunächst meist Hautblutungen und Hämatome, später dann Gelenkblutungen.

Der weitere Krankheitsverlauf wird sowohl vom Schweregrad der Hämophilie (Tabelle 3-1) als auch von der Therapie (Prophylaxe vs. Bedarfsbehandlung) entscheidend beeinflusst. Ohne prophylaktische Substitutionstherapie kommt es bei schwerer Hämophilie A zu durchschnittlich fünf bis 15 behandlungsbedürftigen Blutungen, überwiegend Gelenkblutungen, pro Jahr (6). Betroffen sind dabei v. a. Gelenke, die hohen mechanischen Belastungen ausgesetzt sind (Sprunggelenk, Kniegelenk, Ellenbogengelenke). Durch synoviale Entzündungsreaktionen entwickelt sich eine zunehmende Blutungsneigung im Gelenk (sogenanntes Zielgelenk), sodass dieses immer wieder von Blutungen betroffen ist (5). Durch wiederholte Blutungen kommt es auch zur chronischen Gelenkschädigung, der Hämophiliearthropathie. Die prophylaktische Substitutionstherapie ist zumindest bei Kindern der Therapiestandard in Deutschland (3), weshalb die meisten Kinder mit schwerer Hämophilie nur selten Gelenkblutungen erleiden.

Dennoch entwickeln viele Patienten mit schwerer Hämophilie A eine hämophile Arthropathie, beginnend meist in der zweiten oder dritten Lebensdekade (8). Hierfür reichen offenbar wenige Blutungen oder auch kleinere, unbemerkte (sog. subklinische) Blutungen aus, die trotz der heute üblichen Prophylaxe auftreten (9).

Ältere Patienten mit schwerer Hämophilie A haben sehr häufig eine Arthropathie eines oder mehrerer Gelenke, weil sie als Kinder keine Prophylaxe erhalten haben oder diese zu einem späteren Zeitpunkt beendet wurde. Unter Bedarfsbehandlung erleiden sie heute im Durchschnitt 28 Blutungen (darunter 21 Gelenkblutungen) pro Jahr (10).

Durch die Gelenkblutungen kommt es zur Ablagerung von Hämosiderin in der Synovia (8). Diese Ablagerungen führen wiederum zu molekularen Veränderungen in proliferationssteigernden Genen. Es kommt zur Freisetzung von Enzymen, Zytokinen und Chemokinen. Diese bedingen eine chronische Entzündung, Synovialproliferation und Hypertrophie (5, 8). Letztlich manifestieren sich Knorpeldestruktionen und zystische Knochenläsionen, welche wiederum Blutungsrezidive begünstigen. Die aktive und passive Beweglichkeit des betroffenen Gelenkes ist zudem schmerzhaft eingeschränkt und bei dem Patienten manifestiert sich eine Flexion-Schonhaltung (8). Auch Aktivitätsveränderungen, insbesondere eine Aktivitätsverminderung, können bei den betroffenen Patienten beobachtet werden (7). Als Folge entstehen Muskelatrophien und Gelenkdestabilisierungen, die die Aktivität der Patienten weiter einschränken (5). Die hämophile Arthropathie ist die bedeutendste Folgeerkrankung der Hämophilie (6). Abgesehen von Funktionsbeeinträchtigungen kann diese bis zur Invalidität führen (1, 7, 11).

Zudem führen Gelenkveränderungen und entstehende Hämatome zu Druckatrophien peripherer Nerven, sowie insbesondere Muskelblutungen zu irreversiblen Nervenläsionen (4, 12).

Bei der mittelschweren Hämophilie A, die im Vergleich zur schweren Hämophilie A mit einer geringeren Blutungsneigung einhergeht, wird die veränderte Blutungsneigung zumeist erst im Schulkindalter oder im Erwachsenenalter auffällig, z. B. bei ersten chirurgischen Eingriffen (6, 13). Jedoch besteht auch bei der mittelschweren Hämophilie A die Gefahr einer hämophilen Arthropathie, zumal es schon vor Diagnosestellung zu unentdeckten Gelenkblutungen und Mikroblutungen kommen kann (12).

Patienten mit milder Hämophilie und Subhämophilie sind im Alltag frei von Spontanblutungen. Die veränderte Blutungsneigung manifestiert sich nach Verletzungen, z. B. beim Sport, oder bei größeren chirurgischen Eingriffen, was jedoch zu schwerwiegenden Komplikationen während des jeweiligen Eingriffes führen kann (12).

### *Komorbiditäten*

Die, durch die hämophile Arthropathie bedingten, chronischen Schmerzen und die einhergehende verminderte physische Aktivität führen häufig im Krankheitsverlauf zur Ausbildung einer Osteoporose (7, 11).

Durch die Verunreinigung von, aus Plasma gewonnen, Faktor VIII Präparaten leiden viele vor 1985 geborene Hämophilie A Patienten an übertragbaren, chronischen Infektionskrankheiten wie dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis B-(HBV) und C-(HCV) Virus und den Folgen dieser Infektionen (3, 6, 14).

### Pathogenese und Risikofaktoren

Hämophilie A ist eine angeborene Koagulopathie, die X-chromosomal rezessiv vererbt wird. Dementsprechend manifestiert sich die Erkrankung fast ausschließlich bei Männern.

Das X-Chromosom ist bei der Hämophilie A durch Mutationen verändert, sodass es zu einer gestörten Faktor VIII Synthese in der Leber und dem damit eingehenden Mangel an Faktor VIII kommt (2). Der Schweregrad ist mutationsabhängig und bleibt damit innerhalb einer Familie erhalten (6).

Der Faktor VIII wird von dem F8-Gen kodiert, das sich in der Xq28-Region, dem Telomerende des langen Arms, auf dem X-Chromosom befindet. Mit 28 Exonen ist es eines der größten Gene des menschlichen Genoms und macht 1 % des X-Chromosoms aus. Es gibt eine große Vielfalt an Mutationen des F8-Gens. Zudem weist das F8-Gen eine hohe Neumutationsrate auf (6). Mit fast 50 % gehört die Intron 22 Inversion zu den häufigsten Mutationen, welche auf einer intragenen Rekombination des F8-Gens beruht. 10 bis 15 % der Mutationen sind *Nonsense-Mutationen*, welche zu einem Abbruch der Proteintranslation führen und *Missense-Mutationen*, wobei es zu einem Aminosäureaustausch kommt. Des Weiteren treten auch Deletionen und Insertionen auf, bei denen einzelne Nukleotide eingefügt werden oder fehlen (12).

Durch chromosomale Veränderungen besteht auch die Möglichkeit, dass Frauen unter schwereren Formen der Hämophilie leiden (5):

- Turner Syndrom (nur ein X-Chromosom)
- X-autosomale Translokation (Teil des X-Chromosoms wird auf ein autosomales Chromosom transloziert)
- Homozygote Mutation oder vermehrte Inaktivierung des intakten X-Chromosoms durch Kondensierung (*skewed X-inactivation*).

### Prognose

Bei unbehandelter Hämophilie A hatten die Erkrankten bis ca. 1970 in Europa eine durchschnittliche Lebenserwartung von unter 20 Jahren. Ab dem Schulkindalter manifestierte sich eine vollständig ausgeprägte hämophile Arthropathie. Die Folge davon war zumeist der Ausschluss vom aktiven Leben durch die ausgeprägte Gehunfähigkeit (6, 13). Haupttodesursache vor der Einführung der Substitutionstherapie mit Faktor VIII Präparaten waren mit einer Häufigkeit von 30 % insbesondere intrakranielle Blutungen (12).

Heute wird unter Behandlung der Hämophilie A mit Faktor VIII Präparaten für den Erkrankten eine durchschnittliche normale Lebenserwartung im Vergleich zur gesunden Bevölkerung mit fast normalen Alltagsaktivitäten angenommen (1). Dadurch versterben viele Hämophilie A Patienten an Erkrankungen, die auch in der gesunden Bevölkerung mit einem höheren Lebensalter assoziiert sind (z. B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen und maligne Erkrankungen) (13). In einer statistischen Erhebung von 2006/2007, die Patienten mit Hämophilie A, Hämophilie B und Patienten mit von Willebrand-Krankheit einschloss, betrug die Mortalität der Erkrankten 0,26 % pro Jahr. Davon verstarben 38 % aus unbekanntem Gründen oder durch Unfälle, 29 % an den Folgen von Lebererkrankungen und 10 % an Karzinomen. Hervorzuheben ist, dass die Mortalitätsrate unter den, mit HIV-infizierten, Patienten 1 % betrug (12, 15, 16).

Außerdem reduziert die korrekte und konsequente Behandlung der Hämophilie A die Häufigkeit und Dauer der Gelenkblutungen, sowie die Ausprägung einer hämophilen Arthropathie (6). Nichtsdestotrotz können Blutungen, insbesondere intrakranielle, retropharyngeale und gastrointestinale Blutungen, sowie Blutungskomplikationen auch weiterhin zu lebensbedrohlichen Zuständen führen (6, 17). Die blutungsbedingte Mortalität wird heute auf ca. 15 - 20 % geschätzt (12, 15).

Nicht wenige Patienten entwickeln trotz der heute üblichen Prophylaxe eine Arthropathie, weil diese zu spät begonnen wird oder nicht ausreichend effektiv ist (18-20). Häufige Gründe für einen verspäteten Beginn der Prophylaxe oder eine unzureichende Durchführung sind Probleme mit dem venösen Zugang (21). Diese Problematik stellte den Ausgangspunkt für die Entwicklung von Faktorkonzentraten mit verlängerter Halbwertszeit dar (22, 23).

## Diagnose

Die Diagnose erfolgt durch Eigen- und Familienanamnese (12). Zusätzlich werden die Faktor VIII Aktivität und hämatoserologische Laborparameter bestimmt:

- aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)
- Prothrombinzeit,
- Fibrinogen,
- Thrombozytenzahl und
- Quick-Wert.

Die aPTT ist bei schwerer Hämophilie A stark, bei mittelschwerer mäßig und bei leichter geringfügig verlängert (12). Blutungszeit, Prothrombinzeit, Thrombinzeit, Fibrinogen, Thrombozytenzahl und Quick-Wert sind hingegen in der Regel normal (12). Um die Diagnose zu sichern, wird mehrmals zu unterschiedlichen Zeiten die Faktor VIII Aktivität bestimmt (12). Eine molekulargenetische Absicherung der Diagnose erfolgt durch Bestimmung der Faktor VIII Genmutation. Diese hat darüber hinaus prognostische Implikationen, insbesondere bezüglich des Hemmkörperisikos (24).

Erste klinische Hinweise auf eine bestehende Hämophilie A, allerdings nur bei schweren Formen, können schon bei der Geburt auftreten, z. B. durch verlängerte Nabelschnurblutungen oder ein Kephalhämatom. Zur Diagnose direkt nach der Geburt wird bevorzugt Nabelschnurblut verwendet, da der Faktor VIII nicht plazentagängig ist. Bei einer Diagnose 12 bis 24 Stunden nach der Geburt ist eine Schädelsonographie indiziert (6).

Es ist zu beachten, dass die Normalwerte für den Faktor VIII altersabhängig sind und bei Neugeborenen und Säuglingen die Normalwerte unter denen eines Erwachsenen liegen. Zudem weisen Patienten mit der Blutgruppe 0 ebenfalls einen geringeren Faktor VIII Spiegel im Vergleich zu anderen Blutgruppen auf. Bei der Beurteilung der gemessenen Faktor VIII Werte muss des Weiteren berücksichtigt werden, dass die Faktor VIII Spiegel durch Stress und Infektionen beeinflusst werden können (6).

Die mittelschwere und milde Hämophilie A wird zumeist im Kindesalter oder im Erwachsenenalter diagnostiziert, wenn eine veränderte Blutungsneigung bei größeren Verletzungen oder chirurgischen Eingriffen klinisch auffällig wird (6).

In einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass bei der milden Hämophilie A im Durchschnitt 46,3 Monate bis zur Erstdiagnose vergehen. Damit ist dieser Zeitraum deutlich länger als im Falle der mittelschweren und schweren Form der Erkrankung. Für die mittelschwere Hämophilie A beträgt der Zeitraum bis zur ersten Diagnosestellung 16,9 Monate und für die schwere Hämophilie A 11 Monate. Bei dem Vorliegen einer für Hämophilie A positiven Familienanamnese betrug die Dauer 14,1 Monate für die milde, 8,7 Monate für die mittelschwere und 3,7 Monate für die schwere Hämophilie A (25).

Zur Diagnose von Konduktoreigenschaften wird zunächst eine Familienanamnese durchgeführt und durch eine mehrfache Bestimmung der Faktor VIII Aktivität zu verschiedenen Zeitpunkten abgesichert. Ergänzend kann die entsprechende Mutation auf dem X-Chromosom mit molekularbiologischen Methoden identifiziert werden (12).

### *Klassifikation*

Anhand des Ausmaßes des Faktor VIII Mangels wird die Hämophilie in verschiedene Schweregrade unterteilt (Tabelle 3-1). Das Ausmaß wird über die Faktor VIII Aktivität ausgedrückt, da die Blutungsneigung in der Regel mit der Aktivität des Faktor VIII korreliert (3, 5, 6, 26).

Die Faktor VIII Aktivität wird in Internationalen Einheiten angegeben (I.E.). Eine I.E. der Faktor VIII Aktivität entspricht 100 % der Menge an Faktor VIII, die in 1 mL normalen menschlichen Plasma enthalten ist. Die Substitution von einer I.E./kg Körpergewicht (KG) führt damit zu einem Anstieg des Faktor VIII Spiegel im Plasma um 1 bis 2 % (3).

Tabelle 3-1: Schweregrade der Hämophilie A

<b>Schweregrad</b>	<b>Aktivität [%]</b>	<b>Anmerkungen zur Blutungsneigungen</b>
Schwere Hämophilie A	$\leq 1$	Ausgeprägte Blutungsneigungen; Patienten haben eine Neigung zu Spontanblutungen, vor allem in Knie-, Ellenbogen- und Sprunggelenken.
Mittelschwere Hämophilie A	$> 1 - \leq 5$	Blutungsneigung ist weniger ausgeprägt; bei Restaktivitäten $> 2$ % treten Gelenkblutungen nur selten auf.
Milde Hämophilie A	$> 5 - \leq 15$	Blutungsneigung manifestiert sich nur bei schweren Verletzungen und bei operativen Eingriffen.
Subhämophilie A	15 - 50	Blutungsneigung manifestiert sich oft nur bei schweren Verletzungen und bei operativen Eingriffen.
Quelle: Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer (3), Oldenburg et al. 2008 (6)		

Die häufigsten Formen sind die schwere und die mittelschwere Hämophilie A unter der ca. 60 % der Patienten leiden. Von der milden Form sind ca. 40 % der Hämophilie A Patienten betroffen (6, 12). Anhand einer systematischen Literaturrecherche wurde 2014 die Prävalenz auf 2,8/100.000 für die milde Hämophilie A, 1,2/100.000 für die mittelschwere und 2,8/100.000 für die schwere Hämophilie für Europa geschätzt (27).

### *Differentialdiagnose*

Vor allem bei vermehrter Hämatombildung mit atypischer Lokalisation im Kindesalter sollte die Hämophilie A von physischer Gewalt, malignen Erkrankungen (z. B. Leukämie) und Kollagendefekten (z. B. Ehlers-Danlos-Syndrom) abgegrenzt werden (5).

Des Weiteren muss die Hämophilie A von hämorrhagischen Diathesen wie z. B. bestimmten Formen der von Willebrand-Krankheit, die ebenfalls mit einer reduzierten Faktor VIII Aktivität einhergehen können, sowie von der erworbenen Hämophilie abgegrenzt werden (12).

### Verlaufskontrolle

Die Behandlung der Hämophilie A Patienten erfolgt in speziellen Hämophiliezentren, um eine umfassende Betreuung der Patienten zu gewährleisten. Der Patient sollte dort mindestens alle zwölf Monate bzw. nach einer schweren Blutungsepisode vorstellig werden. Zusätzlich sollte jeder Patient Blutungen und Beschwerden aufzeichnen und diese Aufzeichnungen bei den jeweiligen Besuchen vorlegen (28).

Die Verlaufskontrolle dient vor allem der Vermeidung von Folgeschäden und Problemen, die mit der Erkrankung assoziiert sind. Dazu werden folgende Verfahren und Untersuchungsmethoden angewendet (13, 28):

- Therapiekontrolle anhand der Aufzeichnungen des Patienten und des Faktorenverbrauchs,
- Körperliche Untersuchungen,
- Blutuntersuchungen: Gerinnungsfaktoraktivität (Bestimmung der aPTT) und Hemmkörperkontrolle,
- Bildgebende Verfahren (Sonographie, Röntgen, Computertomographie, Kernspintomographie, nuklearmedizinische Verfahren):
  - (a) bei dem Verdacht auf das Vorliegen von Blutungen innerer Organe oder Gelenke und
  - (b) zur Verlaufskontrolle, wenn bereits Blutungen in inneren Organen oder Gelenken vorliegen, sowie zur Planung therapeutischer Maßnahmen
- Erfassen des psychosozialen Status und
- Erfassen des Dentalstatus/der oralen Gesundheit.

Auch Konduktorinnen können eine verstärkte Blutungsneigung aufweisen (entsprechend einer milden Hämophilie oder Subhämophilie). Daher sollten die Faktor VIII Spiegel vor chirurgischen Eingriffen und in der Schwangerschaft kontrolliert werden (5). Bei einer Schwangerschaft kann gerade im ersten Trimenon eine erhöhte Gefahr eines Abortes bzw. schwerer Blutungen nach der Entbindung entstehen (29).

### Therapie der Erkrankung

Die Hämophilie A ist nicht heilbar und die medikamentöse Therapie beruht auf der lebenslangen, individuellen Substitution des Blutgerinnungsfaktor VIII (1). Durch die Substitution des Faktor VIII wird der Plasmaspiegel vorübergehend angehoben und somit der Mangel temporär ausgeglichen (1, 6). Entsprechend der Querschnitts-Leitlinien der Bundesärztekammer gelten die folgenden Ziele in der medikamentösen Therapie der Hämophilie A (3, 28):

- Verhütung von Blutungen,
- Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und Folgeschäden,
- Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen,
- Die Verhütung von Nebenwirkungen der Behandlungen und
- Die Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben.

Die Substitution des Faktor VIII erfolgt intravenös (i. v.). Sie wird, nach Erlernen der entsprechenden Technik, wenn möglich in den eigenen Räumlichkeiten des Patienten angestrebt, welches dem Patienten eine gewisse Unabhängigkeit erlaubt und die Lebensqualität steigert. Dies ist jedoch nicht der Regelfall. Zudem erlaubt diese medikamentöse Substitutionstherapie trotz chronischer Erkrankung ein nahezu beschwerdefreies Leben (1). Bei Kindern erfolgt die Substitution unter der Aufsicht und Anleitung der Eltern. Die Substitution von 1 I.E./kg KG führt zu einem Anstieg des Faktor VIII im Plasma um 1 - 2 %. Es ist zu beachten, dass sich bei Patienten mit schwerer Hämophilie A erst ein Gleichgewicht zwischen dem Blut und dem extravasalem Raum einstellen muss. Dieses resultiert in einem Anstieg um nur 1 % (3).

Eingesetzt werden virusinaktivierte aus humanem Plasma gewonnene Faktor VIII Präparate und rekombinant hergestellte Faktor VIII Präparate (Octocog alfa, Turotocog alfa, Simoctocog alfa, Moroctocog alfa) (5, 30). Die aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII Präparate sind seit 1985 HI-virusinaktiviert und seit 1992 für HC-virusinaktiviert (14).

Die Pharmakokinetik und Wirksamkeit der rekombinanten Faktor VIII Präparate unterscheidet sich nicht wesentlich von denen, der plasmatischen Faktor VIII Präparate (3).

Zur Substitution werden zwei verschiedene Therapieschemata verwendet, die sich nach dem Schweregrad der Erkrankung richten (1, 5):

- Behandlung bei Bedarf - *on demand* Therapie (Substitution erfolgt beim Auftreten einer Blutung oder vorbereitend vor einem chirurgischen Eingriff),
- Prophylaxe, blutungsverhütende Behandlung (Substitution erfolgt prophylaktisch in regelmäßigen Abständen). Unterschieden werden nach der WFH-Leitlinie :
  - primäre Prophylaxe: regelmäßige Behandlung, begonnen spätestens vor dem 3. Lebensjahr und vor der 2. Gelenkblutung sowie vor Nachweis osteochondraler Schäden
  - sekundäre Prophylaxe: regelmäßige Behandlung, begonnen nach der 2. Gelenkblutung und vor Nachweis osteochondraler Schäden
  - tertiäre Prophylaxe: regelmäßige Behandlung, begonnen nach Einsetzen osteochondraler Schäden
  - intermittierende Prophylaxe: unregelmäßige, bedarfsorientierte Behandlung zur Vorbeugung von Blutungen an weniger als 45 Wochen im Jahr.

Generell sollte eine individuelle Anpassung des Therapieschemas und der Substitutionsdosis an die Krankheitsgeschichte, das Lebensalter, klinische Situation, individuell unterschiedliche *Recovery* (entspricht dem maximalen Anstieg der Aktivität im Patientenplasma nach Verabreichung von 1 I.E. Faktor VIII), Halbwertszeit und auftretenden Nebenwirkungen (z. B. Hemmkörperbildung) erfolgen. Insbesondere sollten Häufigkeit und Lokalisierung der Blutung, jeweiliger Zustand der Gelenke und Begleiterkrankungen (Leberleiden, HCV und HBV, HIV) berücksichtigt werden (3).

Die Hemmkörperbildung ist die schwerwiegendste Nebenwirkung der Substitutionstherapie (5). Hemmkörper bei angeborener Hämophilie A sind Alloantikörper gegen den therapeutisch verabreichten Faktor VIII (31). Sie gehören in der Regel der Immunglobulin (Ig)G Klasse, überwiegend der Subklasse IgG1 oder IgG4, an (12). Die mittlere Inzidenz der Hemmkörperentwicklung beträgt 25 % (5).

Die Dosierempfehlung der Faktor VIII Präparate in Deutschland beruht auf einem Konsensuspapier (32), wobei die Substitutionsdosis immer individuell angepasst wird (Tabelle 3-2) (3). Bei der Prophylaxe wird eine mittlere Dosis von 20 - 30 I.E./kg KG mindestens dreimal pro Woche appliziert (3).

Tabelle 3-2: Dosierempfehlung der Faktor VIII Präparate nach Indikation

Indikation/Blutungstyp	Spannbreite mittlerer Initialdosis zur Orientierung [I.E./kg KG]
<b>Gelenkblutungen/Muskelblutungen</b>	20 - 40
<b>Lebensbedrohliche Blutungen</b>	50 - 80
<b>Weichteilblutungen</b>	
- Bedrohliche ausgedehnte Blutungen (Hirnblutungen, Zungenbiss, Carpaltunnelsyndrom, retroperitoneale Blutungen, Oberschenkelblutungen, Wadenblutungen, Muskelblutungen)	40 - 60
- Kleinere Haut und Muskelblutungen	15 - 30
<b>Schleimhautblutungen, Urogenitalblutungen</b>	
- Gastrointestinale und Mundhöhlenblutungen	30 - 60
- Epistaxis	20 - 40
- Hämaturien	20 - 40
<b>Operationen</b>	
- Operationen mit großen Wundflächen und/oder hoher Blutungsgefahr einschließlich Tonsillektomie	50 - 80
- Operationen mit kleinen Wundflächen (z.B. Zahnextraktionen, Herniotomie)	25 - 40
Quelle: Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer (3) I.E.: internationale Einheiten, KG: Körpergewicht, kg: Kilogramm	

Bei Patienten mit milder Hämophilie kann Desmopressin als Antihämorrhagikum zur Steigerung der Faktor VIII Aktivität vor kleineren Eingriffen (z. B. Zahnextraktionen) und bei Blutungen eingesetzt werden. Allerdings spricht diese Therapie nicht bei allen Patienten mit milder Hämophilie an, die Wirkung lässt nach wenigen Tagen deutlich nach (Tachyphylaxie). Bei mittelschwerer und schwerer Hämophilie A ist Desmopressin nicht wirksam (33).

#### *Schwere Hämophilie A*

Bei der schweren Hämophilie A wird vor allem die prophylaktische Substitution des Faktor VIII verwendet, um Gelenkblutungen und damit die einhergehenden Folgeschäden (hämophile Arthropathie) zu reduzieren. Zudem zeigte sich, dass eine frühzeitige Prophylaxe vor dem Auftreten erster Gelenkblutungen die Hemmkörperbildung reduzieren kann (5).

#### *Mittelschwere Hämophilie A*

Zumeist erfolgt bei der mittelschweren Hämophilie A eine Behandlung nach Bedarf bis die Blutungen gestillt und die Wunden abgeheilt sind (3, 5).

### *Leichte Hämophilie/Subhämophilie*

Bei leichter Hämophilie A wird eine Behandlung nach Bedarf durchgeführt. Bei leichten Blutungen wird Desmopressin (33) eingesetzt, sofern der Patient auf die Behandlung mit Desmopressin anspricht. Als Nebenwirkungen der Desmopressintherapie können Flüssigkeitsretention, Hyponatriämie und Krampfanfälle auftreten (33).

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Zielpopulation sind Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII Mangel) aller Altersstufen (34).

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Bei der Darstellung des therapeutischen Bedarfs und dessen Deckung durch Efmorocog alfa bei der Behandlung der Hämophilie A wird auf die Nutzendimensionen *Mortalität, Morbidität, Lebensqualität* und *Sicherheit* Bezug genommen.

Die Ziele der Therapie von Hämophilie A Patienten bestehen in der Verhütung von Blutungen, Behandlung von Blutungen, sowie deren Komplikationen und Folgeschäden, die Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen, die Verhütung von Nebenwirkungen und die Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben (3, 28).

### **Mortalität**

Vor Einführung der Substitutionstherapie waren insbesondere intrakranielle Blutungen mit einer Häufigkeit von 30 % die Haupttodesursache der an Hämophilie A erkrankten Patienten (12). Die mediane Lebenserwartung lag bei Patienten mit schwerer Hämophilie A zwischen 1831 und 1920 bei elf Jahren (35). Mit der Einführung der Substitutionstherapie in den 1970er Jahren konnte die mediane Lebenserwartung aller Hämophilie A Patienten zwischen 1969 und 1980 auf 58 Jahre und in den frühen 1980er Jahren auf 68 Jahre gesteigert werden. Jedoch ging in den 1970er und 1980er Jahren die schwere Hämophilie A weiterhin mit einer doppelt so hohen Mortalität und einer um acht Jahre reduzierten Lebenserwartung im Vergleich zur Gesamtbevölkerung einher (6, 14, 35-38).

Nach dem Jahr 1985 stieg die Mortalität aufgrund von, mit HIV, HBV und HBC verunreinigten, aus humanem Plasma hergestellten Faktor VIII Präparaten stark an. In den 1980er und 1990er Jahren wurde sogar zwischenzeitlich die Lebenserwartung der an Infektionen erkrankten Patienten auf nur 35 - 40 Jahre bestimmt (14, 36, 37). Die mediane Lebenserwartung sank bei Patienten mit schwerer Hämophilie von 63 Jahren im Zeitraum von 1972 - 1985 auf 59 Jahre im Zeitraum von 1992 - 2001, wobei nach Ausschluss aller durch virale Erkrankungen verursachten Todesfälle, eine Lebenserwartung von 72 Jahren (1992 - 2001) errechnet wurde (14).

Heute wird unter Behandlung mit virusinaktivierten und rekombinanten Faktor VIII Präparaten und damit reduziertem Risiko an HIV und Hepatitis zu erkranken, für den Hämophilie A Patienten eine im Vergleich zur Gesamtbevölkerung durchschnittliche Lebenserwartung angenommen (1). Jedoch weisen Patienten mit schwerer Hämophilie A auch heute eine reduzierte Lebenserwartung und eine 2,5 bis 5 fach höhere Mortalität auf (14, 39).

Eine, im Jahr 2013 publizierte, schwedische Studie untermauert die erhöhte Mortalität der schweren Hämophilie A trotz einer lebenslangen prophylaktischen Substitutionstherapie (40).

Zudem besteht auch heutzutage weiterhin die Gefahr an Blutungen, insbesondere intrakraniellen, retropharyngealen und gastrointestinalen Blutungen, sowie Blutungskomplikationen zu versterben (6, 17). Die blutungsbedingte Mortalität wird auf ca. 15 - 20 % geschätzt (12, 15).

In einer, im Zeitraum von 1977 bis 1998 im Vereinigten Königreich durchgeführten Studie waren 34 % der dokumentierten Todesfälle innerhalb der beobachteten Patientenpopulation (Hämophilie A und B) auf intrakranielle Blutungen zurückzuführen (41). Das Risiko für das Auftreten dieser Blutungen ist bereits bei Neugeborenen achtmal höher als in der Normalbevölkerung, eine Tatsache, welche Relevanz und Tragik der Erkrankung verdeutlicht (42).

### **Morbidität**

Hämophilie A Patienten leiden an spontanen Blutungen, Muskel- und Gelenkeinblutungen, die letztlich zur Ausbildung der Hämophiliearthropathie führen. Vor allem Gelenkerkrankungen sind ursächlich für eine erhöhte Morbidität, insbesondere bei älteren Hämophilie A Patienten (7, 43). Die Mehrheit der Patienten mit einem Alter > 65 Jahre leidet an einer Hämophiliearthropathie in vier oder mehr von den sechs am häufigsten betroffenen Gelenken (Knie-, Ellenbogen-, Sprunggelenke) (43). Durch die Wahl von prophylaktischen Behandlungsschemata in der Substitutionstherapie kann nachweislich eine Verbesserung der Blutungshäufigkeit und damit einhergehend eine Verminderung von Gelenkschäden erzielt werden (9).

Nichtsdestotrotz treten weiterhin Gelenkerkrankungen auf, die mit erheblichen Schmerzen einhergehen.

## Lebensqualität

Schmerzen und eingeschränkte Mobilität infolge von Einblutungen in Gelenke und Muskeln führen zu einem Rückzug aus dem sozialen Leben und letztlich zu einer verminderten gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*Health Related Quality of Life*, HRQoL) (6, 44, 45). Des Weiteren sehen sich die Patienten selbst vor allem durch wiederholte Blutungsepisoden, die hämophile Arthropathie, wiederholte chirurgische Eingriffe infolge der Gelenkerkrankungen und HIV-Infektionen in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt (45, 46).

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass Patienten in Bezug auf die HRQoL, der individuellen Wahl des verwendeten Behandlungsschemata herausragende Bedeutung beimessen (46).

## Sicherheit

Die Entwicklung von Hemmkörpern gegen den substituierten Faktor VIII ist die schwerwiegendste Komplikation in der Therapie der Hämophilie A (12, 47, 48). Hemmkörper bilden vor allem Patienten mit schwerer Hämophilie A, sie können aber auch bei mittelschwerer und milder Hämophilie A auftreten. Hemmkörper werden ca. nach 10 - 20 Applikationen des jeweiligen Präparates gebildet. Und in 10 - 15 % manifestieren sich dauerhaft klinisch nachweisbare Hemmkörpertiter (49). Etwa 30 % der Patienten mit schwerer Hämophilie A, die im Vorfeld keine Behandlung mit einem Faktor VIII Präparat erfuhren, entwickelten Hemmkörper in den ersten 100 Expositionstagen, wobei die Gefahr in den ersten 20 Expositionstagen am größten ist. Ein Expositionstag entspricht einem Tag, an dem der Faktor VIII infundiert wird (47, 48). Eine generelle Prävalenz wird mit 5 - 15 % angegeben (12).

Bis zum jetzigen Zeitpunkt traten unter der Behandlung mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten (Octocog alfa; KOGENATE<sup>®</sup> Bayer/Helixate<sup>®</sup> NexGen, ADVATE und Moroctocog alfa; ReFacto AF<sup>®</sup>) Hemmkörper auf, sowie im selben Maße auch unter der Therapie mit aus menschlichem Plasma gewonnenen Faktor VIII Präparaten (31, 50-53).

Blutungen bei Patienten mit Hemmkörpern werden mit Prothrombinkomplex-Konzentrat (FEIBA) oder rekombinatem Faktor VIIa (Eptacog alfa, NovoSeven) behandelt (12). Diese Therapie ist jedoch weniger wirksam und wesentlich teurer als die Faktor VIII Substitution bei Patienten ohne Hemmkörper. Mit dem Ziel einer Elimination von Hemmkörpern erfolgt die sogenannte Immuntoleranztherapie, bei der mehrmals täglich sehr hohe Dosen von Faktor VIII injiziert werden. Die Erfolgsrate beträgt ca. 70 % (54). Die Hemmkörperbildung geht mit dem Risiko unkontrollierbarer Blutung einher sowie Invalidität und vorzeitigem Tod (39, 55).

### **Schlussfolgerung zur Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Efmoroctocoga alfa**

Efmoroctocog alfa ermöglicht durch die verlängerte Halbwertszeit eine effizientere und besser durchführbare Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie A. Dies gilt insbesondere für Patienten mit schlechtem Venenstatus und solche, die den Faktor nicht selbst injizieren können und dafür auf ärztliche Konsultation angewiesen sind. Bei ihnen kann eine effektive Prophylaxe durch Injektion alle 3 bis 5 Tage erfolgen, wobei hämostatisch wirksame Spiegel aufrechterhalten werden. Eine ebenso effektive Prophylaxe mit rFVIII der 3. Generation und anderen Faktor VIII Produkten verlangt Injektionen an jedem 2. Tag oder 3 mal pro Woche. Dies ist angesichts der schwierigen Venenverhältnisse bei kleinen Kindern in Praxis nicht umsetzbar (21), ebenso nicht bei älteren Patienten, die nicht selbst spritzen können.

#### *Mortalität*

Eine Reduktion der Mortalität durch eine effizientere und besser durchführbare Prophylaxe erscheint plausibel, konnte aufgrund der insgesamt geringen Mortalitätsrate von Patienten mit Hämophilie A in den bislang durchgeführten Studien noch nicht gezeigt werden.

#### *Morbidität*

Efmoroctocog alfa zeigt eine hohe Wirksamkeit in der Prophylaxe und Therapie von Blutungen sowie Erhaltung der Hämostase während Operationen. Des Weiteren verhilft die reduzierte Dosierungsfrequenz mit ein bis zwei Applikationen pro Woche die Entstehung von Blutungen und trägt damit zur Verbesserung der Morbidität auch im Hinblick auf Komorbiditäten bei.

#### *Lebensqualität*

Durch die verlängerte Halbwertszeit und die damit verringerte Applikationsfrequenz verbessert Efmoroctocog alfa signifikant die HRQoL, insbesondere bei Patienten, die dem prophylaktischen Behandlungsschema folgen.

#### *Sicherheit*

Bislang wurde eine Hemmkörperentwicklung unter der Therapie mit Efmoroctocog alfa nur einmalig, innerhalb von klinischen Studien, festgestellt, sodass von einer hohen Sicherheit ausgegangen werden kann.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Hämophilie A ist eine angeborene Koagulopathie, die X-chromosomal rezessiv vererbt wird. Dadurch sind vor allem Männer betroffen. Die Hämophilie A ist mit 80 % die häufigste, genetisch bedingte Blutgerinnungsstörung (1). Die Erkrankung wird anhand des Ausmaßes des Faktor VIII Mangels in verschiedene Schweregrade unterteilt:

- schwer,
- mittelschwer und
- mild (3).

#### **Inzidenz der Erkrankung**

Es wird angenommen, dass für die Inzidenz der Hämophilie A weltweit keine Unterscheidungen zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen oder Populationen berücksichtigt werden müssen (56). Die *World Federation of Haemophilia* (WFH) gibt eine Inzidenz von einer in 5.000 bis 10.000 männlichen Geburten an (57). Diese Angabe wurde durch das IQWiG in der Nutzenbewertung zu Turoctocog alfa (NovoEight®) als plausibel eingeschätzt (58).

#### **Prävalenz der Erkrankung**

Bei der Betrachtung der länderspezifischen Prävalenz zeigt sich eine große Variabilität in der Patientenzahl zwischen den Ländern. Ursächlich für die erheblichen Unterschiede können sowohl fehlerhafte bzw. unvollständige Dokumentationen der Erkrankten, wie auch eingeschränkter Zugang zu therapeutischen Optionen, sein. So wird z. B. die Prävalenz in Ländern mit hohem Einkommen mit 12,8 in 100.000 männlichen Mitgliedern der Bevölkerung angegeben, womit sie deutlich über der Prävalenz liegt, die für die übrigen Länder gilt (56). Das Portal für seltene Leiden und *Orphan Drugs* (Orphanet) gibt eine Prävalenz der Hämophilie A von 1 in 6.000 männlichen Geburten an (59).

Aktuelle Betrachtungen der WFH (60) und des Deutschen Hämophilieregisters (DRH) des Paul-Ehrlich-Instituts für das Jahr 2012 (61) geben vergleichbare Patientenzahlen an, sodass auf dieser Basis eine Punktprävalenzangabe für Deutschland möglich ist.

Tabelle 3-3: Angaben zur Prävalenz in Deutschland auf Basis der Daten der WFH und des DRH für das Jahr 2012

Hämophilie A Patienten	Männliche Bevölkerung (2012)	Prävalenz [je 100.000 der männlichen Bevölkerung]
3.910*	39.381.100	9,92
3.552**	39.381.100	9,01

Quelle: \*WFH 2013 (60), \*\*DHR 2015 (61), Statistisches Bundesamt: Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 (62)

Die Daten, die die WFH und das DHR präsentieren, zeigen eine Prävalenz, die in Deutschland zwischen 9,01 Patienten bis 9,92 Patienten je 100.000 Mitgliedern der männlichen Bevölkerung liegt (Tabelle 3-3).

In den Nutzenbewertungen zu Turoctocog alfa (58), sowie Simoctocog alfa (63) wurden durch das IQWiG jedoch geringfügig abweichende Zahlen zu Grunde gelegt. Mit diesen, durch das IQWiG und den G-BA genutzten Angaben sollen, aus Gründen der Transparenz und besseren Vergleichbarkeit, die nachfolgenden Berechnungen durchgeführt werden.

Die Herleitung des IQWiG für die Anzahl der Hämophilie A Patienten gründet sich auf Angaben des DHR aus dem Jahr 2010, da für dieses Jahr mit 3.400 substitutionsbedürftigen Hämophilie A Patienten (Beteiligung von 92 % der berichtenden Zentren) ein annehmbarer Füllstand des Registers erreicht wurde (64). Basierend auf den 3.400 Patienten wurde auf ein Patientenkollektiv von 100 % zurückgeschlossen, sodass sich für das Jahr 2010 3.696 Patienten in Deutschland ermitteln ließen. Für das Jahr 2010 ergab sich demnach eine Prävalenzrate von 9,21 je 100.00 männliche Einwohner (58).

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung sind in den kommenden fünf Jahren keine wesentlichen Änderungen zu erwarten. In der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 3-4) wird dargestellt, welche Änderungen sich für die Patientenzahlen in den kommenden fünf Jahren auf Basis der Bevölkerungsvorausberechnung ergeben. Für die Inzidenz der Erkrankung wird, aufgrund des Ausmaßes der angegebenen Spanne, von einer entsprechenden Berechnung abgesehen.

Tabelle 3-4: Entwicklung der Patientenzahlen bis 2020

	<b>Bevölkerung (gesamt)</b>	<b>Prävalenz in der Gesamtbevölkerung [je 100.000]*</b>	<b>Ermittelte Patientenzahl</b>
<b>2012</b>	80.523.700	4,41 - 4,85	3.552 - 3.910
	<b>Bevölkerung (männlich)</b>	<b>Prävalenz in der männlichen Bevölkerung [je 100.000]*</b>	<b>Ermittelte Patientenzahl</b>
	39.381.100	9,01 - 9,92	3.552 - 3.910
<b>2020</b>	<b>Bevölkerung (gesamt)</b>	<b>Prävalenz in der Gesamtbevölkerung [je 100.000]*</b>	<b>Ermittelte Patientenzahl</b>
	81.434.000 - 81.953.000	4,41 - 4,85	3.591 - 3.975
	<b>Bevölkerung (männlich)</b>	<b>Prävalenz in der männlichen Bevölkerung [je 100.000]*</b>	<b>Ermittelte Patientenzahl</b>
	40.125.000 - 40.423.000	9,01 - 9,92	3.615 - 4.010

Quelle: Statistisches Bundesamt: Bevölkerung Deutschlands bis 2060 – Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 1 und Variante 2) (65)  
\*: basierend auf den Angaben der Tabelle 3-3

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A	3.552 - 3.910*	3.075 - 3.385*
	3.696 - 4.170**	3.190 - 3.585**
*: basierend auf den Angaben der WFH und des DHR für das Jahr 2012 (60, 61)		
**: basierend auf Angaben des IQWiG und des G-BA für das Jahr 2010 (58, 63, 66, 67)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Bezugnehmend auf die Daten der WFH (60) und des DHR (61), ergibt sich, ausgehend von einem Anteil von 87 % der Bevölkerung in der GKV, eine Spanne von 3.075-3.385 Patienten.

Aus Gründen der Transparenz und besseren Vergleichbarkeit sollen die nachfolgenden Berechnungen allerdings mit den Patientenzahlen durchgeführt werden, die das IQWiG und der G-BA bereits als plausibel angenommen haben.

Ausgehend von 3.696 Patienten wurde durch das IQWiG auf eine Zahl von 3.190 Patienten (2010) in der GKV geschlossen (86 %) (58). Diese Patientenzahl wurde durch das IQWiG und den G-BA als untere Grenze der Spanne festgelegt. Als obere Grenze wurde ein Wert von 3.585 Patienten berücksichtigt, der sich durch die Betrachtung der Daten des morbiditätsadjustierten Risikostrukturausgleiches ergibt ([http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/AJ\\_2014/Festlegung\\_Klassifikation\\_AJ2014.zip](http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/AJ_2014/Festlegung_Klassifikation_AJ2014.zip).)

Auf dieser Basis wurde durch das IQWiG, unter Berücksichtigung des Altersaufbruches für das Jahr 2010 (68) die, in Tabelle 3-6 dargestellte, Unterteilung nach Schweregraden der Erkrankung vorgenommen.

Tabelle 3-6: Patientenzahlen der Hämophilie A nach Alter und Schweregrad (gemäß IQWiG) (58)

	Schweregrad	
	leicht und mittelschwer	schwer
Erwachsene	982 - 1103	1665 - 1870
12 bis unter 18 Jahre	64 - 71	133 - 149
6 bis unter 12 Jahre	59 - 66	122 - 137
< 6 Jahre	54 - 61	113 - 127

Datenbasis: Daten des Jahres 2010 des Deutschen Hämophilieregisters (64). Patienten mit Hemmkörpern wurden gleichmäßig auf die Schweregradgruppen verteilt. Anteil der GKV-Patienten: 86 %. Datenbasis für den Altersaufbruch: Bevölkerungsstand 2010 (68)

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Efmoroctocog alfa	Hämophilie A Patienten mit Substitutionsbedarf	nicht quantifizierbar	3.190 - 3.585

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

In den Nutzenbewertungen und Beschlussfassungen zu den Arzneimitteln Turoctocog alfa (58, 66), sowie Simoctocog alfa (63, 67) wurden durch das IQWiG und den G-BA die dargestellten Zahlen, für die GKV-Zielpopulation, zu Grunde gelegt (Abschnitt 3.2.3). Da der Zusatznutzen für die gesamte, in diesem Anwendungsgebiet mit Efmoroctocog alfa behandelte, Patientenpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant ist, sind die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen und die GKV-Zielpopulation identisch.

Die Krankheitslast der Patienten wird durch die Therapie mit Efmoroctocog alfa erheblich vermindert. Dies ist besonders auf die deutliche Reduktion von Blutungen zurückzuführen, die die Patienten unter der Therapie erfahren. Das Erreichen dieses zentralen Zieles der Hämophilie A Therapie geht unmittelbar mit der Verminderung von Komplikationen und Folgeschäden, sowie der Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktion einher. Außerdem wird die Lebensqualität, durch die verlängerte Halbwertszeit und die damit verringerte Applikationsfrequenz des Präparates, im Vergleich zu den bisher verfügbaren Faktor VIII Präparaten nachhaltig verbessert.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Zur Erstellung der Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.5 wurden aus der Sobi bekannten Literatur und mittels händischer Literaturrecherche im Internet relevante Quellen zur Epidemiologie und Therapie der Hämophilie A selektiert. Des Weiteren wurden epidemiologische Daten der WFH und des DHR recherchiert.

Um die GKV-Zielpopulation zu identifizieren, wurden bereits veröffentlichte Nutzenbewertungen des IQWiG und Beschlusstexte des G-BA herangezogen.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Berger K, Schramm W. Der Einsatz von Gerinnungsfaktoren in der Hämophilie-Therapie. Gesundheitsökonomische Aspekte. Pharmazie in unserer Zeit. 2006;35(1):66-73.
2. Achneck HE, Sileshi B, Parikh A, Milano CA, Welsby IJ, Lawson JH. Pathophysiology of bleeding and clotting in the cardiac surgery patient: from vascular endothelium to circulatory assist device surface. Circulation. 2010;122(20):2068-77.

3. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4 ed 2014.
4. Thews G, Mutschler E, Vaupel P. Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen. 5 ed: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart; 1999.
5. Olivieri M, Bidlingmaier C, Kurnik K. Plasmatische Hämostasestörungen. 2014;483-90.
6. Oldenburg J, Barthels M. Angeborene Koagulopathien am Beispiel der Hämophilie A und B, Hemmkörperhämophilie. *Hämostaseologie*. 2008;28:335-47.
7. Iorio A, Fabbriani G, Marcucci M, Brozzetti M, Filipponi P. Bone mineral density in haemophilia patients. A meta-analysis. *Thrombosis and haemostasis*. 2010;103(3):596-603.
8. Kurth AA, Kreuz W, Scharrer I. Die orthopädische Behandlung von muskuloskelettalen Komplikationen der Hämophilie. *Deutsches Ärzteblatt*. 2002;99(44).
9. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *The New England journal of medicine*. 2007;357(6):535-44.
10. 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). *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2013;11(6):1119-27.
11. Wallny TA, Scholz DT, Oldenburg J, Nicolay C, Ezziddin S, Pennekamp PH, et al. Osteoporosis in haemophilia - an underestimated comorbidity? *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2007;13(1):79-84.
12. Seifried E, Müller MM, Miesbach W, Oldenburg J. Angeborene plasmatische Blutgerinnungsstörungen einschließlich von-Willebrand-Syndrom. In: Kiefel V, Mueller-Eckhardt C, editors. *Transfusionsmedizin und Immunhämatologie*: Springer. p. 343-59.
13. Tallen G. Hämophilie A und B. Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie; 2014.
14. Plug I, Van Der Bom JG, Peters M, Mauser-Bunschoten EP, De Goede-Bolder A, Heijnen L, et al. Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992-2001: a prospective cohort study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2006;4(3):510-6.
15. Schramm W, Krebs H, für die teilnehmenden B. [Causes of death in patients with haemophilia in Germany 2006/2007]. *Hamostaseologie*. 2008;28 Suppl 1:S5-11.
16. Schramm W, Rieger A, Teilnehmende B. [Morbidity and mortality of patients with haemophilia in Germany--update 2010/2011]. *Hamostaseologie*. 2012;32 Suppl 1:S5-11.

17. Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *British journal of haematology*. 2003;121(1):21-35.
18. Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C, Funk M, Schmidt H, Kornhuber B. When should prophylactic treatment in patients with haemophilia A and B start?--The German experience. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 1998;4(4):413-7.
19. Molho P, Rolland N, Lebrun T, Dirat G, Courpied JP, Croughs T, et al. Epidemiological survey of the orthopaedic status of severe haemophilia A and B patients in France. The French Study Group. [secretariat.haemophiles@cch.ap-hop-paris.fr](mailto:secretariat.haemophiles@cch.ap-hop-paris.fr). *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2000;6(1):23-32.
20. Tusell JM, Aznar JA, Querol F, Quintana M, Moreno M, Gorina E, et al. Results of an orthopaedic survey in young patients with severe haemophilia in Spain. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2002;8 Suppl 2:38-42.
21. Nijdam A, Kurnik K, Liesner R, Ljung R, Nolan B, Petrini P, et al. How to achieve full prophylaxis in young boys with severe haemophilia A: different regimens and their effect on early bleeding and venous access. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2015;21(4):444-50.
22. Powell JS. Longer-acting clotting factor concentrates for hemophilia. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2015;13 Suppl 1:S167-75.
23. Tiede A. Half-life extended factor VIII for the treatment of hemophilia A. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2015;13 Suppl 1:S176-9.
24. Gouw SC, van den Berg HM, Oldenburg J, Astermark J, de Groot PG, Margaglione M, et al. F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe hemophilia A: systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2012;119(12):2922-34.
25. Bidlingmaier C, Knorr S, Grote M, Olivieri M, Kurnik K. The medical and economic burden of mild hemophilia in comparison to the severe type: Long-term data from a single German centre. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2012;18
26. White GC, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thrombosis and haemostasis*. 2001;85(3):560.
27. Orphanet. Prävalenz seltener Krankheiten: Bibliographische Angaben. 2014.

28. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2012;19(1):e1-47.
29. Kulkarni R, Lusher J. Perinatal management of newborns with haemophilia. *British journal of haematology*. 2001;112:264-74.
30. Powell JS, Josephson NC, Quon D, Ragni MV, Cheng G, Li E, et al. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. *Blood*. 2012;119.
31. Gouw SC, van der Boom JG, Van den Berg HM. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANALcohort study. *Blood*. 2007;109(11):4648-54.
32. Schramm W, Scharrer I. Konsensus-Empfehlungen zur Hämophiliebehandlung in Deutschland. GTH Hämophiliekommission, update 1999. . *Hämophilieblätter*. 2000;34:62-4.
33. Ferring Arzneimittel GmbH. Fachinformation MINIRIN parenteral. 2013.
34. biogen idec (Swedish Orphan Biovitrum GmbH). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2015.
35. Rosendaal FR, Varekamp I, Smit C, Brocker-Vriends AH, van Dijk H, Vandenbroucke JP, et al. Mortality and causes of death in Dutch haemophiliacs, 1973-86. *British journal of haematology*. 1989;71(1):71-6.
36. Siddiqi AE, Ebrahim SH, Soucie JM, Parker CS, Atrash HK. Burden of disease resulting from hemophilia in the U.S. *American journal of preventive medicine*. 2010;38(4 Suppl):S482-8.
37. Soucie JM, Evatt B, Jackson D. Occurrence of hemophilia in the United States. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *American journal of hematology*. 1998;59(4):288-94.
38. Tagliaferri A, Rivolta GF, Iorio A, Oliovecchio E, Mancuso ME, Morfini M, et al. Mortality and causes of death in Italian persons with haemophilia, 1990-2007. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2010;16(3):437-46.
39. Darby SC, Keeling DM, Spooner RJ, Wan Kan S, Giangrande PL, Collins PW, et al. The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977-99. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2004;2(7):1047-54.

40. Lovdahl S, Henriksson KM, Baghaei F, Holmstrom M, Nilsson JA, Berntorp E, et al. Incidence, mortality rates and causes of deaths in haemophilia patients in Sweden. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2013;19(3):362-9.
41. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, Giangrande PL, Hill FG, Hay CR, 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*. 2007;110(3):815-25.
42. Davies J, Kadir RA. Mode of delivery and cranial bleeding in newborns with haemophilia: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2015.
43. Philipp C. The aging patient with hemophilia: complications, comorbidities, and management issues. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2010;2010:191-6.
44. Bullinger M, Gringeri A, von Mackensen S. [Quality of life of young patients with haemophilia in Europe]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2008;51(6):637-45.
45. Poon JL, Zhou ZY, Doctor JN, Wu J, Ullman MM, Ross C, et al. Quality of life in haemophilia A: Hemophilia Utilization Group Study Va (HUGS-Va). *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2012;18(5):699-707.
46. Beeton K. An exploration of health related quality of life in adults with haemophilia - A qualitative perspective.
47. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. European Medicines Agency; 2011.
48. Hay CR. Faktor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 1998;4:558-63.
49. Tjonnfjord GE, Holme PA. Factor eight inhibitor bypass activity (FEIBA) in the management of bleeds in hemophilia patients with high-titer inhibitors. *Vascular health and risk management*. 2007;3(4):527-31.
50. Baxter A.G. Fachinformation ADVATE. 2015.
51. Bayer Pharma AG. Fachinfomation Helixate® NexGen 1000 I.E. 2014.
52. Bayer Pharma AG. Fachinformation KOGENATE® Bayer 1000 I.E. 2014.
53. Pfizer Limited. Fachinformation ReFacto AF® 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E. 2012.

54. Hay CR, DiMichele DM, International Immune Tolerance S. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood*. 2012;119(6):1335-44.
55. Rivard G, Carcao M, Infante-Rivard C, Stain A, Paradis E, Teitel J. A canadian survey on the incidence and risk factors for inhibitor development in severe hemophilia A. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2012;18.
56. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2010;16(1):20-32.
57. World Federation of Hemophilia. Protocols for the treatment of hemophilia and von willebrand disease. 2008.
58. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Turoctocog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2014.
59. Orphanet. Hemophilia A. 2015.
60. World Federation of Hemophilia. World Federation of Hemophilia Report on the annual global survey 2012. 2013.
61. Deutsches Hämophileregister. Protokoll der 14. Sitzung des DHR-Ausschusses vom 24.02.2015. 2015.
62. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. 2015.
63. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Simoctocog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2015.
64. Deutsches Hämophileregister. Protokoll der 11. Sitzung des DHR-Ausschusses. 2012.
65. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. 2015.
66. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Turoctocog alfa. 2014.
67. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Simoctocog alfa. 2015.
68. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung und Erwerbstätigkeit. 2012.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, so dass daraus in Tabelle 3-15 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-5 bis Tabelle 3-15 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Der Zusatznutzen ist für die gesamte, in diesem Anwendungsgebiet mit Efmoroctocog alfa behandelte, Patientenpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant. Die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind somit identisch. Deshalb gelten die in Tabelle 3-8 beschriebenen Behandlungen und die Behandlungsdauer für die gesamte beschriebene Patientenpopulation.

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)\*

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus**	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A			
Efmoroctocog alfa (ELOCTA®)	Erwachsene 12 - < 18 Jahre 6 - < 12 Jahre	alle 3 bis 5 Tage	kontinuierlich	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A			
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII				
Octocog alfa (ADVATE)	Erwachsene 12 - < 18 Jahre 6 - < 12 Jahre	alle 2 bis 3 Tage	kontinuierlich	1
	< 6 Jahre	3 bis 4 x wöchentlich	kontinuierlich	1
Octocog alfa (KOGENATE® Bayer, Helixate® NexGen, Recombinate Antihämophilie Faktor)	Erwachsene 12 - < 18 Jahre 6 - < 12 Jahre < 6 Jahre	alle 2 bis 3 Tage	kontinuierlich	1
Moroctocog alfa (ReFacto AF®)	Erwachsene 12 - < 18 Jahre 6 - < 12 Jahre < 6 Jahre	alle 2 bis 3 Tage	kontinuierlich	1
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Erwachsene 12 - < 18 Jahre 6 - < 12 Jahre < 6 Jahre	alle 2 Tage bis 3 x wöchentlich	kontinuierlich	1
Simoctocog alfa (Nuwiq)	< 6 Jahre 6 – 12 Jahre 12 – 18 Jahre ≥ 18 Jahre	alle 2 bis 3 Tage	kontinuierlich	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus**	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII				
humanplasmatische Präparate***	Erwachsene 12 - < 18 Jahre 6 - < 12 Jahre < 6 Jahre	alle 2 bis 3 Tage	kontinuierlich	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>*: Es wird der Verbrauch für eine Prophylaxe bei Vorliegen einer schweren Hämophilie A dargestellt und der Kostenberechnung zu Grunde gelegt.</p> <p>** : Bei jüngeren Patienten können patientenindividuell kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.</p> <p>***: OCTANATE, Beriate®, Faktor VIII SDH Intersero, Haemocitin® SDH, Optivate®, Voncento, Wilate, IMMUNATE STIM plus®, Fanhdi®, Haemate® P</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe in Tabelle 3-8 bezieht sich auf die, in Abschnitt 3.2.4, hergeleitete Zielpopulation.

### **Efmoroctocog alfa**

Die Angaben zur Therapie wurden der Fachinformation von Efmoroctocog alfa entnommen (1).

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die Angaben zu den vergleichend aufgeführten Therapien wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (2-17).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Der Zusatznutzen ist für die gesamte, in diesem Anwendungsgebiet mit Efmoroctocog alfa behandelte, Patientenpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant. Die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind somit identisch. Deshalb gelten die in Tabelle 3-9 beschriebenen Behandlungen und die Behandlungsdauer für die gesamte beschriebene Patientenpopulation.

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus*	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A		
Efmoroctocog alfa (ELOCTA®)	Erwachsene 12 - < 18 Jahre 6 - < 12 Jahre < 6 Jahre	alle 3 bis 5 Tage	73 - 122
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A		
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII			
Octocog alfa (ADVATE)	Erwachsene 12 - < 18 Jahre 6 - < 12 Jahre	alle 2 bis 3 Tage	122 - 183
	< 6 Jahre	3 bis 4 x wöchentlich	156 - 208
Octocog alfa (KOGENATE® Bayer, Helixate® NexGen, Recombinate Antihämophilie Faktor)	Erwachsene 12 - < 18 Jahre 6 - < 12 Jahre < 6 Jahre	alle 2 bis 3 Tage	122 - 183
Moroctocog alfa (ReFacto AF®)	Erwachsene 12 - < 18 Jahre 6 - < 12 Jahre < 6 Jahre	alle 2 bis 3 Tage	122 - 183

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus*	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Erwachsene 12 - < 18 Jahre 6 - < 12 Jahre < 6 Jahre	alle 2 Tage bis 3 x wöchentlich	156 - 183
Simoctocog alfa (Nuwiq)	< 6 Jahre 6 – 12 Jahre 12 – 18 Jahre ≥ 18 Jahre	alle 2 bis 3 Tage	122 - 183
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII			
humanplasmatische Präparate**	Erwachsene 12 - < 18 Jahre 6 - < 12 Jahre < 6 Jahre	alle 2 bis 3 Tage	122 - 183
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>*: Bei jüngeren Patienten können patientenindividuell kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.</p> <p>** : OCTANATE, Beriate®, Faktor VIII SDH Intersero, Haemocitin® SDH, Optivate®, Voncento, Wilate, IMMUNATE STIM plus®, Fanhdi®, Haemate® P</p>			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zu Grundliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe* (ggf. Spanne) [I.E.]	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) [Durchstechflaschen nach wirtschaftlichster Stückelung]
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A			
Efmoroctocog alfa (ELOCTA®) 25 - 65 I.E./kg KG alle 3 - 5 Tage	Erwachsene 12 - < 18 Jahre 6 - < 12 Jahre < 6 Jahre	73 - 122	2.108 - 5.480 1.543 - 4.011 810 - 2.106 375 - 975	146 - 366 146 - 366 73 - 244 73 - 122
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A			
<b>Octocog alfa (ADVATE)</b> 20 - 40 I.E./kg KG alle 2 - 3 Tage <u>&lt; 6 Jahre:</u> 20 - 50 I.E./kg KG 3 - 4 mal wöchentlich	Erwachsene 12 - < 18 Jahre 6 - < 12 Jahre < 6 Jahre	122 - 183   156 - 208	1.686 - 3.372 1.234 - 2.468 648 - 1.296 300 - 750	244 - 366 244 - 366 183 - 244 156 - 416

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe* (ggf. Spanne) [I.E.]	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) [Durchstechflaschen nach wirtschaftlichster Stückelung]
<b>Octocog alfa (KOGENATE® Bayer, Helixate® NexGen)</b> 20 - 40 I.E./kg KG alle 2 - 3 Tage In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.	Erwachsene 12 - < 18 Jahre 6 - < 12 Jahre < 6 Jahre	122 - 183	1.686 - 3.372 1.234 - 2.468 648 - 1.296 300 - 600	366 244 - 366 244 - 366 122 - 366
<b>Octocog alfa (Recombinate Antihämophilie Faktor)</b> 20 - 40 I.E./kg KG alle 2 - 3 Tage In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.	Erwachsene 12 - < 18 Jahre 6 - < 12 Jahre < 6 Jahre	122 - 183	1.686 - 3.372 1.234 - 2.468 648 - 1.296 300 - 600	244 - 732 244 - 549 122 - 366 122 - 183
<b>Moroctocog alfa (ReFacto AF®)</b> 20 - 40 I.E./kg KG alle 2 - 3 Tage In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.	Erwachsene 12 - < 18 Jahre 6 - < 12 Jahre < 6 Jahre	122 - 183	1.686 - 3.372 1.234 - 2.468 648 - 1.296 300 - 600	366 244 - 366 244 - 366 122 - 366
<b>Turoctocog alfa (NovoEight®)**</b> 20 - 40 I.E./kg KG alle 2 Tage oder 20 - 50 I.E./kg KG 3 mal wöchentlich <u>&lt; 12 Jahre:</u> 25 - 50 I.E./kg KG alle 2 Tage oder 25 - 60 I.E./kg KG 3 mal wöchentlich	Erwachsene 12 - < 18 Jahre 6 - < 12 Jahre < 6 Jahre	156 - 183	1.686 - 4.215 1.234 - 3.085 810 - 1.944 375 - 900	312 - 468 312 156 156

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe* (ggf. Spanne) [I.E.]	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) [Durchstechflaschen nach wirtschaftlichster Stückelung]
<b>Simoctocog alfa (Nuwiq)</b> 20 - 40 I.E./kg KG alle 2 - 3 Tage In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.	≥ 18 Jahre 12 – 18 Jahre 6 - 12 Jahre < 6 Jahre	122 - 183	1.686 - 3.372 1.234 - 2.468 648 - 1.296 300 - 600	366 - 549 244 - 366 244 - 366 122 - 366
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII				
<b>humanplasmatische Präparate***</b> 20 - 40 I.E./kg KG alle 2 - 3 Tage <u>Ausnahme:</u> Optivate® für Kinder < 6 Jahre: 17 - 30 I. E. bis 3-mal pro Woche.	Erwachsene 12 - < 18 Jahre 6 - < 12 Jahre < 6 Jahre	122 - 183	1.686 - 3.372 1.234 - 2.468 648 - 1.296 300 - 600	244 - 732 244 - 549 122 - 366 122 - 366
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>*: Mittleres Körpergewicht (männlich): Mikrozensus 2013: Erwachsene: 84,3 kg; 12 bis unter 18 Jahre: 61,7 kg; 6 bis unter 12 Jahre: 32,4 kg; unter 6 Jahre: 15 kg.</p> <p>** : Es wurde für alle Altersklassen mit der 3 mal wöchentlichen Gabe gerechnet</p> <p>***: OCTANATE, Beriate®, Faktor VIII SDH Intersero, Haemocitin® SDH, Optivate®, Voncento, Wilate, IMMUNATE STIM plus®, Fanhdi®, Haemate® P</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

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

**Efmoroctocog alfa**

Die Fachinformation zu Efmoroctocog alfa beschreibt eine Behandlung im Abstand von drei bis fünf Tagen. Damit ergeben sich, ausgehend von einer kontinuierlichen Therapie (365 Tage), 73 bis 122 Behandlungstage pro Patient pro Jahr.

Für die Behandlung mit Efmoroctocog alfa wird in der Fachinformation eine Dosierung von 25 - 65 I.E./kg KG bei erwachsenen Patienten vorgesehen. Bei jüngeren Patienten können patientenindividuell kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die Fachinformationen für die, alternativ zur Therapie der Hämophilie A, verfügbaren Wirkstoffe Octocog alfa, Moroctocog alfa, Simoctocog alfa und humanplasmatischen Präparate (Ausnahme Optivate<sup>®</sup>) legen Behandlungen im Abstand von zwei bis drei Tagen zu Grunde. Ausgehend von einer kontinuierlichen Therapie (365 Tage), kann von 122 bis 183 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr ausgegangen werden.

Für Octocog alfa, Moroctocog alfa, Simoctocog alfa und humanplasmatische Präparate (Ausnahme Optivate<sup>®</sup>) werden in den jeweiligen Fachinformationen Dosierungen von 20 - 40 I.E./kg KG beschrieben. In Ausnahmefällen können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.

Turoctocog alfa soll, gemäß Fachinformation, in Dosen von 20 - 40 I.E./kg KG alle zwei Tage oder 20 - 50 I.E./kg KG dreimal wöchentlich verabreicht werden. Für Kinder unter zwölf Jahren sind abweichend 25 - 50 I.E./kg KG alle zwei Tage oder 25 - 60 I.E./kg KG dreimal wöchentlich empfohlen. Bei kontinuierlicher Gabe ist von 156 - 183 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr auszugehen.

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)*			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Efmoroctocog alfa (ELOCTA®)	250 I.E.	PZN: 11328376	437,69	412,29
	500 I.E.	PZN: 11328382	864,39	815,37
	1000 I.E.	PZN: 11328399	1712,01	1615,74
	1500 I.E.	PZN: 11328413	2539,36	2395,84
	2000 I.E.	PZN: 11328436	3366,71	3175,94
	3000 I.E.	PZN: 11328442	5021,40	4736,13
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII				
ADVATE	250 I.E.	PZN: 04007217	360,92	340,25
	500 I.E.	PZN: 04007223	711,72	672,15
	1000 I.E.	PZN: 04007246	1.413,310	1.335,94
	1500 I.E.	PZN: 04007269	2.084,01	1.968,84
	2000 I.E.	PZN: 06789193	2.745,89	2.592,92
	3000 I.E.	PZN: 06789201	4.069,65	3.841,08

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)*			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
KOGENATE® Bayer	250 I.E.	PZN: 03063917	346,46	325,48
	500 I.E.	PZN: 03063923	682,79	642,61
	1000 I.E.	PZN: 03064118	1.355,46	1.276,85
	2000 I.E.	PZN: 04916457	2.700,78	2.545,35
	3000 I.E.	PZN: 06496976	4.046,11	3.813,85
Helixate® NexGen	250 I.E.	PZN: 00812175	346,03	325,71
	500 I.E.	PZN: 00812181	681,07	642,20
	1000 I.E.	PZN: 00812270	1.351,15	1.275,18
	2000 I.E.	PZN: 02498607	2.655,80	2.505,63
	3000 I.E.	PZN: 07663270	3.955,04	3.730,67
Recombinante Antihämophilie Faktor	500 I.E.	PZN: 04876373	666,24	629,12
	1000 I.E.	PZN: 04876396	1.322,36	1.249,89
ReFacto AF®	250 I.E.	PZN: 07773320	307,36	288,61
	500 I.E.	PZN: 07773337	604,59	568,87
	1000 I.E.	PZN: 07773343	1.199,06	1.129,39
	2000 I.E.	PZN: 07773366	2.387,98	2.250,41
	3000 I.E.	PZN: 07773372	3.576,91	3.371,44
Simoctocog alfa (Nuwiq)	250 I.E.	PZN: 10538120	351,18	334,09
	500 I.E.	PZN: 10538137	679,81	647,42
	1000 I.E.	PZN: 10538143	1.337,09	1.274,07
	2000 I.E.	PZN: 10538172	2.651,64	2.527,37
Turoctogoc alfa*** (NovoEight®)	250 I.E.	PZN: 10174830	264,46	248,17
	500 I.E.	PZN: 10174847	518,79	487,97
	1000 I.E.	PZN: 10174853	1.027,46	967,59
	1500 I.E.	PZN: 10174876	1.536,12	1.447,20
	2000 I.E.	PZN: 10174882	2.044,79	1926,82
	3000 I.E.	PZN: 10174899	3.062,12	2.886,05
humanplasmatische Präparate				
OCTANATE	250 I.E.	PZN: 08531429	294,29	276,84
	500 I.E.	PZN: 08531435	577,60	544,46
	1000 I.E.	PZN: 08531441	1.144,21	1.081,58

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)*			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
Beriate®	250 I.E.	PZN: 09444885	295,45	277,93
	500 I.E.	PZN: 09444891	579,92	546,65
	1000 I.E.	PZN: 09444916	1.148,86	1.084,09
	2000 I.E.	PZN: 02876819	2.263,58	2.135,81
Faktor VIII SDH Intersero	250 I.E.	PZN: 07495890	293,88	276,44
	500 I.E.	PZN: 07495909	576,77	543,67
	1000 I.E.	PZN: 07495915	1.142,54	1.078,12
Haemocitin® SDH	250 I.E.	PZN: 06875001	276,50	260,03
	500 I.E.	PZN: 06875018	541,99	510,82
	1000 I.E.	PZN: 06875024	1.073,00	1.012,43
Optivate®	250 I.E.	PZN: 09931734	248,05	233,15
	500 I.E.	PZN: 09931740	485,10	457,08
	1000 I.E.	PZN: 09931757	959,22	904,95
Voncento	500 I.E.	PZN: 10050298	611,53	576,51
	1000 I.E.	PZN: 10050312	1.212,08	1.143,81
Wilate (Wilate 450 I.E. außer Vertrieb)	500 I.E.	PZN: 09537635	573,58	540,66
	1000 I.E.	PZN: 09537641	1.136,21	1.072,14
IMMUNATE STIM plus®	250 I.E.	PZN: 03930774	279,72	263,42
	500 I.E.	PZN: 03930892	549,31	518,49
	1000 I.E.	PZN: 03930900	1.088,50	1.028,63
Haemate® P	250 I.E.	PZN: 03331097	311,26	292,86
	500 I.E.	PZN: 03331105	611,53	576,51
	1000 I.E.	PZN: 03331128	1.212,08	1.143,81
<p>Quelle: Lauer-Taxe (Stand 01.10.2015)</p> <p>*: Die gelisteten Apothekenabgabepreise wurden gemäß §§ 2 und 3 AMPreisV in Verbindung mit § 78 Absatz 3 Satz 1 AMG gebildet. Sofern laut Lauer-Taxe kein Apothekeneinkaufspreis ausgewiesen war, wurde dieser auf Basis der Herstellerabgabepreise zuzüglich der Großhandelsaufschläge ermittelt.</p> <p>** : Gesetzlich vorgeschriebene Rabatte nach §§ 130 und 130a SGB V.</p> <p>***: Taxe-Verkaufspreis für Turoctocog alfa setzt sich aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer zusammen.</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### **Efmoroctocog alfa**

Der Apothekenverkaufspreis von Efmoroctocog alfa wurde auf Basis des Herstellerabgabepreises (HAP) berechnet. Die Berechnung setzt sich aus den Angaben der Arzneimittelpreisverordnung vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 2b des Gesetzes vom 27.03.2014 (BGBl. I S. 261) geändert wurde, zusammen. Zum HAP hinzuge-rechnet wurden der Großhandelsaufschlag (3,15 % (maximal 37,80 €) plus 0,70 €), der Apothekenzuschlag (Apothekeneinkaufspreis plus 3 % plus 8,35 € plus 0,16 € aufgrund der Einbeziehung der Pauschale zur Finanzierung des Notdienstes ab 01.08.2013) sowie die gesetzlich vorgeschriebene Mehrwertsteuer von 19 % (18). Zur Feststellung der Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden die §§ 130 und 130a SGB V herangezogen (Herstellerrabatt von 7 % auf den Herstellerabgabepreis nach § 130a Abs. 1a SGB V und Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Satz 1 SGB V: 1,77 €).

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Zur Ermittlung der Kosten je Packung wurden die gelisteten Apothekenabgabepreise gemäß §§ 2 und 3 AMPPreisV in Verbindung mit § 78 Absatz 3 Satz 1 AMG gebildet (Apothekeneinkaufspreis plus 3 % plus 8,35 € plus 0,16 € aufgrund der Einbeziehung der Pauschale zur Finanzierung des Notdienstes ab 01.08.2013, sowie der gesetzlich vorgeschriebenen Mehrwertsteuer von 19 % (18, 19).

Herstellerabgabepreis und Apothekeneinkaufspreis wurden der Lauer-Taxe entnommen.

Sofern laut Lauer-Taxe kein Apothekeneinkaufspreis ausgewiesen war, wurde dieser auf Basis der Herstellerabgabepreise zuzüglich der Großhandelsaufschläge ermittelt (3,15 %, maximal aber 37,80 € plus 0,70 €). Zur Feststellung der Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden die §§ 130 und 130a SGB V herangezogen (Herstellerrabatt von 7 % auf den Herstellerabgabepreis nach § 130a Abs. 1a SGB V und Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Satz 1 SGB V: 1,77 €) (18, 20).

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Der Zusatznutzen ist für die gesamte, in diesem Anwendungsgebiet mit Efmoroctocog alfa behandelte, Patientenpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant. Die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind somit identisch. Deshalb gelten die in Tabelle 3-12 beschriebenen Behandlungen und die Behandlungsdauer für die gesamte beschriebene Patientenpopulation.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Efmoroctocog alfa (ELOCTA®)	nicht zutreffend.			
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
nicht zutreffend.				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

nicht zutreffend.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
nicht zutreffend.	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

nicht zutreffend.

*Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-5 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-7 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Efmoroctocog alfa (ELOCTA®)	nicht zutreffend.			
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
nicht zutreffend.				

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Der Zusatznutzen ist für die gesamte, in diesem Anwendungsgebiet mit Efmoroctocog alfa behandelte, Patientenpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant. Die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind somit identisch. Deshalb gelten die in Tabelle 3-15 beschriebenen Behandlungen und die Behandlungsdauer für die gesamte beschriebene Patientenpopulation.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a*</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A		
Efmoroctocog alfa (ELOCTA <sup>®</sup> )	Erwachsene	261.940,84 - 1.064.747,86	693.357.408,90 - 3.165.495.410,00
	12 - < 18 Jahre	204.993,72 - 825.228,38	40.383.763,74 - 181.550.244,00
	6 - < 12 Jahre	117.949,11 - 437.764,15	21.348.790,46 - 88.866.121,84
	< 6 Jahre	59.522,29 - 197.120,44	9.940.222,44 - 37.058.643,60
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
	Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII		
	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A		
Octocog alfa (ADVATE, KOGENATE <sup>®</sup> Bayer, Helixate <sup>®</sup> NexGen, Recombinate Antihämophilie Faktor)	Erwachsene	273.656,84 - 825.919,79	724.369.666,10 - 2.455.459.526,87
	12 - < 18 Jahre	195.308,57 - 597.507,24	38.475.788,67 - 131.451.592,59
	6 - < 12 Jahre	118.084,52 - 360.297,96	21.373.297,47 - 73.140.485,45
	< 6 Jahre	76.753,14 - 228.730,11	12.817.774,62 - 43.001.260,97

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a*</sup>
Moroctocog alfa (ReFacto AF <sup>®</sup> )	Erwachsene	242.398,32 - 721.077,70	641.628.344,80 - 2.143.764.002
	12 - < 18 Jahre	172.996,01 - 515.929,39	34.080.213,20 - 113.504.466,40
	6 - < 12 Jahre	104.613,24 - 310.781,09	189.349.95,92 - 63.088.560,44
	< 6 Jahre	69.402,31 - 156.919,86	11.590.185,90 - 29.500.932,86
Turoctocog alfa (NovoEight <sup>®</sup> )	Erwachsene	264.477,42 - 639.881,18	700.071.719,60 - 1.902.366.755
	12 - < 18 Jahre	189.657,40 - 488.937,47	37.362.507,37 - 107.566.243,40
	6 - < 12 Jahre	150.943,71 - 300.583,75	27.320.811,94 - 61.018.500,93
	< 6 Jahre	76.123,69 - 150.943,71	12.712.656,96 - 28.377.417,93
Simoctocog alfa (Nuwiq)	Erwachsene	275.180,72 - 814.139,75	728.403.374,60 - 2.420.437.467,00
	12 - < 18 Jahre	196.195,68 - 580.985,42	38.650.548,53 - 127.816.791,90
	6 - < 12 Jahre	119.744,50 - 351.631,90	21.673.755,25 - 71.381.275,08
	< 6 Jahre	78.985,05 - 179.616,76	13.190.502,60 - 33.767.950,17
humanplasmatische Präparate <sup>**</sup>	Erwachsene	194.612,40 - 733.452,80	515.139.025,50 - 2.180.555.183
	12 - < 18 Jahre	138.848,90 - 524.135,76	27.353.232,59 - 115.309.867,80
	6 - < 12 Jahre	84.208,11 - 314.818,72	15.241.668,44 - 63.908.200,70
	< 6 Jahre	62.320,64 - 209.317,04	10.407.546,53 - 39.351.603,55

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

\*: Die Jahrestherapiekosten wurden auf Basis der Tabelle 3-6 berechnet

\*\* : OCTANATE, Beriate<sup>®</sup>, Faktor VIII SDH Intersero, Haemocitin<sup>®</sup> SDH, Optivate<sup>®</sup>, Voncento, Wilate, IMMUNATE STIM plus<sup>®</sup>, Fanhdi<sup>®</sup>, Haemate<sup>®</sup> P

## Efmoroctocog alfa

### Jahrestherapiekosten pro Patient

Die untere Grenze der Spanne der Jahrestherapiekosten errechnete sich unter Berücksichtigung der Minimaldosierung und dem größten Dosierungsabstand in der jeweiligen Altersgruppe für Efmoroctocog alfa.

Die obere Grenze der Spanne wurde unter Betrachtung der Maximaldosierung bei dem geringsten Dosierungsabstand in der jeweiligen Altersgruppe berechnet.

### Jahrestherapiekosten GKV insgesamt

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt wurden die berechneten Jahrestherapiekosten für einen einzelnen Patienten mit der Patientenzahl in der jeweiligen Altersgruppe (Tabelle 3-6) multipliziert. Die untere Grenze der Spanne ergab sich durch die Multiplikation der unteren Grenze der Jahrestherapiekosten je Patient mit der unteren Grenze der Patientenzahl. Die Berechnung der oberen Grenze erfolgte entsprechend unter Verwendung der angegebenen jeweiligen Höchstwerte.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### Jahrestherapiekosten pro Patient

Die untere Grenze der Spanne der Jahrestherapiekosten errechnete sich unter Berücksichtigung der Minimaldosierung und dem größten Dosierungsabstand in der jeweiligen Altersgruppe für den gewählten Wirkstoff. Für Octocog alfa und humanplasmatische Präparate wurde weiterhin der Preis des günstigsten Präparates dargestellt.

Die obere Grenze der Spanne wurde unter Betrachtung der Maximaldosierung bei dem geringsten Dosierungsabstand in der jeweiligen Altersgruppe berechnet. In diesem Fall wurde, sofern mehrere Präparate mit dem gleichen Wirkstoff betrachtet wurden (Octocog alfa und humanplasmatische Präparate), der höchste Preis gewählt.

#### Jahrestherapiekosten GKV insgesamt

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt wurden die berechneten Jahrestherapiekosten für einen einzelnen Patienten mit der Patientenzahl in der jeweiligen Altersgruppe (Tabelle 3-6) multipliziert. Die untere Grenze der Spanne ergab sich durch die Multiplikation der unteren Grenze der Jahrestherapiekosten je Patient mit der unteren Grenze der Patientenzahl. Die Berechnung der oberen Grenze erfolgte entsprechend unter Verwendung der angegebenen jeweiligen Höchstwerte.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zu Grunde gelegten Quellen.

#### Patientengruppen, die nicht mit Efmoroctocog alfa behandelt werden sollen

Medizinische Gründe für eine Nicht-Behandlung mit Efmoroctocog alfa sind durch eine Kontraindikation gegeben.

##### *Kontraindikation*

Gemäß der Fachinformation ist die Verwendung von ELOCTA<sup>®</sup> kontraindiziert, sofern eine Überempfindlichkeit gegen Efmoroctocog alfa oder einen sonstigen Bestandteil des Präparates vorliegt (1).

##### *Therapieabbrüche*

Über Therapieabbrüche liegen keine Daten vor.

Neben medizinischen Gründen sind keine weiteren Gründe bekannt, die dazu führen, dass eine Behandlung mit Efmoroctocog alfa nicht durchgeführt wird.

##### *Patientenpräferenzen*

Die prophylaktische Gabe von Faktor VIII Präparaten wird als Regime der Wahl für die Therapie der schweren Hämophilie A im Kindesalter betrachtet und kann im erwachsenen Alter zur Vermeidung von Arthropathien individuell fortgeführt werden (21). Die bisher verfügbaren Wirkstoffe erforderten für ein prophylaktisches Therapieregime, häufige Injektionen, die im Abstand von zwei bis drei Tagen vorgenommen werden müssen (2-17). Da allerdings die Häufigkeit der notwendigen Injektionen für Patienten mit Hämophilie A einen wesentlichen Einfluss auf das Ausmaß ihrer selbstempfundenen Krankheitslast hat, ist davon auszugehen, dass ein großer Anteil der Patienten, die zur Zeit prophylaktisch oder bei Bedarf therapiert werden, die Behandlung mit Efmoroctocog alfa gegenüber ihrer bisherigen Therapie bevorzugt, da dieser Wirkstoff bei prophylaktischer Anwendung nur im Abstand von drei bis fünf Tagen eine Injektion erfordert (22).

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zu Grunde gelegten Quellen.*

Neben der Therapie durch Efmoroctocog alfa steht keine weitere medikamentöse Therapie im beschriebenen Anwendungsgebiet zur Verfügung, die weniger Injektionen notwendig werden lässt. Es ist davon auszugehen, dass die Zielpopulation, die Therapie lebenslang erhält. Entsprechend der ermittelten Patientenpräferenzen kann angenommen werden, dass ein wesentlicher Anteil der Hämophilie A Patienten, die derzeit prophylaktisch oder bei Bedarf therapiert werden, Efmoroctocog alfa gegenüber der bisherigen Therapie bevorzugt, sodass sich keine wesentlichen Änderungen gegenüber den, im Abschnitt 3.3.5, beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

#### Abschnitt 3.3.1:

Für die Bestimmung der Behandlungsdauer wurden die Angaben aus den Fachinformationen herangezogen (2-17).

#### Abschnitt 3.3.2:

Die Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel wurden den Fachinformationen entnommen (2-17).

#### Abschnitt 3.3.3:

Die Berechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel beruht auf:

- dem Herstellerabgabepreis für ELOCTA<sup>®</sup>, der vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung gestellt wurde,
- den Vorgaben der Arzneimittelpreisverordnung 2014 (18)
- und den Rabatten gemäß der §§ 130 und 130a SGB V (20).

Die Berechnung der Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie beruht auf:

- den Herstellerabgabepreisen und Apothekeneinkaufspreisen, die der Lauer-Taxe entnommen wurden,
- den Vorgaben der Arzneimittelpreisverordnung 2014 (18)
- und den Rabatten gemäß der §§ 130 und 130a SGB V (20).

#### Abschnitt 3.3.4:

Die Angaben zu Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen wurden aus der Fachinformation von ELOCTA<sup>®</sup>, sowie der Beschlussfassung zu Turoctocog alfa entnommen (1, 23).

#### Abschnitt 3.3.5:

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden Angaben aus der Fachinformationen (2-17) zu Grunde gelegt, sowie die Angaben zu Kosten (18) und zu berücksichtigenden Rabatten (gemäß § 130a Abs. 1 SGB V (14. SGB V-Änderungsgesetz)). Außerdem wurde, die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Zielpopulation zu Grunde gelegt.

#### Abschnitt 3.3.6:

Für die Angaben zu Versorgungsanteilen wurden die Ergebnisse einer Patientenpräferenzstudie (22) zu Grunde gelegt.

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. biogen idec (Swedish Orphan Biovitrum GmbH). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2015.
2. Baxter A.G. Fachinformation ADVATE. 2015.
3. CSL Behring GmbH. Fachinformation Beriate<sup>®</sup> 250/500/1000/2000. 2015.
4. CSL Behring GmbH. Fachinformation Haemate<sup>®</sup> P 250/500/1000. 2015.
5. Biotest Pharma GmbH. Fachinformation Haemoctin<sup>®</sup> SDH 250/500/1000. 2014.
6. Bayer Pharma AG. Fachinfomation Helixate<sup>®</sup> NexGen 1000 I.E. 2014.
7. Baxalta Deutschland GmbH. Fachinformation IMMUNATE 250 I.E./500 I.E./1000 I.E. 2015.

8. intersero GmbH. Fachinformation Faktor VIII SDH Intersero. 2014.
9. Bayer Pharma AG. Fachinformation KOGENATE® Bayer 1000 I.E. 2014.
10. Novo Nordisk A/S. Fachinformation NovoEight®. 2015.
11. Octapharma AB. Fachinformation Nuwiq 1000 I.E. 2014.
12. OCTAPHARMA GmbH. Fachinformation OCTANATE 250/500/1000. 2015.
13. Nordic Pharma GmbH/ Bio Products Laboratory Limited. Fachinformation Optivate® 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E. 2012.
14. Baxalta Deutschland GmbH. Fachinformation Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000. 2015.
15. Pfizer Limited. Fachinformation ReFacto AF® 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E. 2012.
16. CSL Behring GmbH. Fachinformation Voncento 250 I.E./600 I.E. 2014.
17. OCTAPHARMA GmbH. Fachinformation Wilate 500/1000. 2014.
18. Bundesministerium der Justiz. Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV). 2014.
19. Bundesministerium der Justiz. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG). 2014.
20. Bundesministerium der Justiz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). 2015.
21. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4 ed2014.
22. Kantar Health, biogen idec. Hemophilia Patient Research –GLOBAL FINAL REPORT. 2013.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Turoctocog alfa. 2014.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

##### Qualifikationen von Ärzten und Ärztinnen/Diagnostik

Die Fachinformation von ELOCTA<sup>®</sup> empfiehlt die Einleitung der Behandlung durch einen, im Anwendungsgebiet der Hämophilie erfahrenen, Arzt durchführen zu lassen (1).

##### Behandlungsdauer, Infrastruktur, Notfallmaßnahmen

Die Fachinformation von ELOCTA<sup>®</sup> enthält keine Angaben zu Anforderungen hinsichtlich Behandlungsdauer, Infrastruktur oder Notfallmaßnahmen (1).

##### Überwachungsmaßnahmen

Während des Behandlungsverlaufs sollten die Faktor VIII-Spiegel angemessen oft bestimmt werden (mittels Einstufen-Gerinnungs- oder chromogenen Test), um die anzuwendende Dosis und die Frequenz der wiederholten Injektionen anzupassen. Einzelne Patienten können unterschiedlich auf Faktor VIII ansprechen, wodurch es zu unterschiedlichen Halbwertszeiten und Wiederfindungsraten kommen kann. Die Körpergewicht-basierte Dosierung muss bei unter- oder übergewichtigen Patienten eventuell angepasst werden. Vor allem bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue gerinnungsanalytische Überwachung (Faktor-VIII-Aktivität im Plasma) der Substitutionstherapie unerlässlich. Wenn zur Bestimmung der Faktor VIII-Aktivität in den Blutproben der Patienten ein Einstufen-Gerinnungstest auf Basis der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) *in vitro* verwendet wird, können die Ergebnisse für die Faktor-VIII-Aktivität im Plasma sowohl durch das im Test verwendete aPTT-Reagenz als auch den verwendeten Referenzstandard signifikant beeinflusst werden. Dies ist insbesondere dann von Bedeutung, wenn das Labor gewechselt und/oder im Test ein anderes Reagenz eingesetzt wird. (1).

##### Interaktionen

Entsprechend der Fachinformation von ELOCTA<sup>®</sup> sind keine Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln bekannt (1).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Der Zusatznutzen ist für die gesamte, in diesem Anwendungsgebiet mit Efmoroctocog alfa behandelte, Patientenpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant. Die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind somit identisch. Es gelten keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gemäß dem EPAR von ELOCTA<sup>®</sup> ergeben sich für eine qualitätsgesicherte Anwendung spezielle Anforderungen an Abgabe und Gebrauch des Arzneimittels.

#### Abgabe und Gebrauch innerhalb einer qualitätsgesicherten Anwendung

Es handelt sich um ein Arzneimittel mit eingeschränkter medizinischer Verordnungsfähigkeit (2).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Der Zusatznutzen ist für die gesamte, in diesem Anwendungsgebiet mit Efmoroctocog alfa behandelte, Patientenpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant. Die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind somit identisch. Es gelten keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren ein für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen, . Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

nicht zutreffend. Anhang IV im EPAR nicht vorhanden.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Der Zusatznutzen ist für die gesamte, in diesem Anwendungsgebiet mit Efmoroctocog alfa behandelte, Patientenpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant. Die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind somit identisch. Es gelten keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Tabelle 3-16: Risk Management Plan

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Hemmkörperentwicklung	<p><b>Routine</b>  <u>Abschnitt 4.4 und 4.8 der FI</u>            Generell sollte eine engmaschige Überwachung der Patienten erfolgen, die mit Blutgerinnungsfaktoren behandelt werden. Die Hemmkörperentwicklung sollte dabei durch adäquate klinische Beobachtung und Labortests kontrolliert werden. Sofern die angestrebte Faktor VIII Aktivität im Plasma nicht erreicht wird, oder Blutungen nicht mit der adäquaten Dosierung kontrolliert werden können, sind Tests auf das Vorhandensein von Hemmkörpern durchzuführen.</p> <p>Für Patienten mit einem hohen Hemmkörperspiegel ist es möglich, dass die Therapie durch ein Faktor VIII Präparat nicht effektiv ist, in diesem Falle sollten andere therapeutische Optionen in Erwägung gezogen werden. Die Behandlung dieser Patienten sollte durch erfahrene Ärzte/Ärztinnen übernommen werden.</p> <p><b>Zusatz</b>            Keine zusätzliche Maßnahmen</p>
Allergische Reaktionen oder Anaphylaxie	<p><b>Routine</b>  <u>Abschnitt 4.4 und 4.8 der FI</u>            Falls allergische Symptome auftreten, ist die Einnahme des Arzneimittels sofort zu beenden und ein Arzt aufzusuchen. Die Patienten sind über die Anzeichen allergischer Symptome aufzuklären (z. B.:Schwellungen des Gesichtes, Exanthem, Nesselsucht, Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Atemnot, Hypotension, brennendes Gefühl an der Injektionsstelle, Kopfschmerz, Übelkeit, Lethargie, Unruhe, Tachykardie, Schüttelfrost, Anaphylaxie). Im Falle eines anaphylaktischen Schocks sind die angemessenen Maßnahmen durchzuführen.</p> <p><b>Zusatz</b>            Keine zusätzliche Maßnahmen</p>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)</b>
Medikationsfehler	<p><b>Routine</b>  <u>Abschnitt 4.4 und 4.8 der FI</u>  Die Behandlung sollte durch einen, auf dem Gebiet der Hämophilie erfahrenen, Arzt initiiert werden.</p> <p><b>Zusatz</b>  Keine zusätzliche Maßnahmen</p>
Schwerwiegende vaskuläre thromboembolische Ereignisse bei Patienten mit thromboembolischen Risikofaktoren	<p><b>Routine</b>  <u>Abschnitt 4.4 der FI</u>  Die Behandlung mit einem Faktor VIII Präparat kann bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.</p> <p><b>Zusatz</b>  Keine zusätzliche Maßnahmen</p>
Sicherheit bei Patienten < 2Jahre	<p><b>Routine</b>  Keine zusätzliche Maßnahmen</p> <p><b>Zusatz</b>  Keine zusätzliche Maßnahmen</p>
Sicherheit bei Patienten ≥ 65 Jahre	<p><b>Routine</b>  <u>Abschnitt 4.4 und 4.8 der FI</u>  Bisher ist die Erfahrung zur Behandlung älterer Patienten sehr begrenzt.</p> <p><b>Zusatz</b>  Keine zusätzliche Maßnahmen</p>
Sicherheit bei Patienten mit Niereninsuffizienz	<p><b>Routine</b>  Keine zusätzliche Maßnahmen</p> <p><b>Zusatz</b>  Keine zusätzliche Maßnahmen</p>
Zuvor unbehandelte Patienten	<p><b>Routine</b>  <u>Abschnitt 4.2 der FI</u>  Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels wurden bisher nicht an zuvor unbehandelten Patienten geprüft. Es liegen keine Daten vor.</p> <p><b>Zusatz</b>  Keine zusätzliche Maßnahmen</p>
Immuntoleranztherapie	<p><b>Routine</b>  Keine zusätzliche Maßnahmen</p> <p><b>Zusatz</b>  Keine zusätzliche Maßnahmen</p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Anwendung bei weiblichen Patienten (beinhaltet Schwangerschaft und Stillzeit)	<p><b>Routine</b>  <u>Abschnitt 4.6 FI</u>            Bedingt durch die geringe Zahl weiblicher Hämophilie A Patienten lassen sich keine Aussagen über die Anwendung des Faktor VIII Präparates während Schwangerschaft und Stillzeit treffen. Aus diesem Grunde sollte die Anwendung in diesem Zeitraum nur bei unbedingter Indikation erfolgen.</p> <p><b>Zusatz</b>            Keine zusätzliche Maßnahmen</p>

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Der Zusatznutzen ist für die gesamte, in diesem Anwendungsgebiet mit Efmoroctocog alfa behandelte, Patientenpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant. Die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind somit identisch. Es gelten keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieveruchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es wurden bisher keine Studien durchgeführt, die die Kompatibilität von ELOCTA<sup>®</sup> und anderen Arzneimittel adressieren, aus diesem Grunde wird, gemäß Fachinformation, von der gleichzeitigen Einnahme anderer Arzneimittel abgeraten (1).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Der Zusatznutzen ist für die gesamte, in diesem Anwendungsgebiet mit Efmoroctocog alfa behandelte, Patientenpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant. Die Zielpopulation und die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind somit identisch. Es gelten keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Fachinformation von ELOCTA<sup>®</sup> sowie Informationen aus dem EPAR beschreiben eine qualitätsgesicherte Anwendung gemäß den Vorgaben der EMA (European Medicines Agency) und bildeten entsprechend die Grundlage für diesen Abschnitt (1, 2).

**3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. biogen idec (Swedish Orphan Biovitrum GmbH). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2015.
2. European Medicines Agency. Assessment report. 2015.