

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Lonococog alfa (AFSTYLA)*

CSL Behring GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 31.01.2017

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	14
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	16
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	20

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	16
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	16
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	17
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18

## Abbildungsverzeichnis

Seite

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

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ABR	Annualisierte Blutungsrate
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
AsBR	Annualisierte Spontanblutungsrate
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC <sub>0-t</sub>	Area under the curve to the last sample with quantifiable drug concentration (Fläche unter der Kurve)
BÄK	Bundesärztekammer
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
ChS	Chromogenic Substrate
dl	Deziliter
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
h	Stunde
I.E.	Internationale Einheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
inkl.	inklusive
Max	Maximum
Min	Minimum
Str.	Straße
UE	Unerwünschtes Ereignis
VWF	Von Willebrand Faktor
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	CSL Behring GmbH
<b>Anschrift:</b>	Philipp-Reis-Str. 2 65795 Hattersheim Deutschland

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Stefan Neudörfer
<b>Position:</b>	Senior Director Finance/Controlling & Commercial Market Access Europe
<b>Adresse:</b>	Philipp-Reis-Str. 2 65795 Hattersheim Deutschland
<b>Telefon:</b>	+49 (0) 69 305 40652
<b>Fax:</b>	+49 (0) 69 305 81925
<b>E-Mail:</b>	stefan.neudoerfer@cslbehring.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	CSL Behring GmbH
<b>Anschrift:</b>	Emil-von-Behring-Str. 76 35041 Marburg Germany

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Lonoctocog alfa
<b>Handelsname:</b>	AFSTYLA
<b>ATC-Code:</b>	B02BD02
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Lonoctocog alfa ist ein rekombinanter, einkettiger Faktor VIII, der zur Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) eingesetzt werden soll und bei allen Altersgruppen angewendet werden kann.

Lonoctocog alfa besteht aus kovalent gebundenen leichten und schweren Ketten. Die kovalente Bindung führt zu einer erhöhten Stabilität des Faktors in vitro und in vivo. In seiner aktivierten Form ist der rekombinant hergestellte Faktor VIII strukturell vergleichbar mit dem endogenen aktivierten Faktor VIIIa. Er bindet verstärkt an den von Willebrand Faktor (VWF), was in einer verstärkten Stabilität und längeren Verfügbarkeit resultiert.

Die Hämophilie A wird verursacht durch einen Faktor VIII-Mangel, der zu einer Störung des Blutgerinnungssystems führt und eine erhöhte Blutungsneigung bewirkt. Die Therapie besteht darin, den verminderten oder fehlenden Faktor zu ersetzen. In der Indikation stehen aus humanem Plasma gewonnene sowie rekombinant hergestellte Präparate zur Verfügung, die alle (inkl. Lonoctocog alfa) das fehlende Faktor VIII-Protein substituieren. Die physiologische Wirkung entspricht der des endogenen Faktor VIII. Durch die Substitutionstherapie wird der Faktor VIII-Plasmaspiegel angehoben und der Faktor VIII-Mangel sowie die Blutungsneigung vorübergehend korrigiert. Nach der Injektion bindet der Faktor VIII an den VWF. In der Blutgerinnungskaskade aktiviert der Komplex aus Faktor VIIIa und IXa den Faktor X, welcher die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin bewirkt.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). AFSTYLA kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	04.01.2017	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. inkl.: inklusive		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
kein weiteres Anwendungsgebiet	nicht zutreffend
inkl.: inklusive	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Hämophilie A	Rekombinante <sup>b</sup> oder aus humanem Plasma gewonnene <sup>c</sup> Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Octocog alfa (Advate; Kogenate Bayer; Helixate<sup>®</sup> NexGen; Recombinate Antihämophilie Faktor; Kovaltry<sup>®</sup>, Iblis<sup>®</sup>); Moroctocog alfa (ReFacto AF<sup>®</sup>); Turoctocog alfa (NovoEight<sup>®</sup>); Simoctocog alfa (Nuwiq); Efmoroctocog alfa (Elocta<sup>®</sup>)  
c: Beriate<sup>®</sup>; Faktor VIII SDH Intersero; Fanhdi<sup>®</sup>; Haemoctin<sup>®</sup> SDH; Octanate; Optivate<sup>®</sup>; Haemate<sup>®</sup> P; Immunate; Voncento; Wilate

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Nach § 8 der Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) hat am 21.12.2016 ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) stattgefunden. Der G-BA hat folgende zVT in der Indikation Hämophilie A festgelegt: Rekombinante Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate sowie aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate (humanplasmatische Präparate) (Tabelle 1-7). CSL Behring wählt keine andere zVT als die, die im Rahmen des Beratungsgesprächs bestimmt wurde.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

### **Mortalität**

Während der Behandlung mit Lonoctocog alfa gab es in den dargestellten Studien keine Todesfälle.

### **Morbidität**

Die hämostatische Wirksamkeit von Lonoctocog alfa wurde in beiden Studien durch den Prüfarzt bewertet. Lonoctocog alfa zeichnet sich hier durch eine Erfolgsrate von über 92 % sowohl in der Bedarfsbehandlung (92,4 %) und Prophylaxe (92,2 %) bei Erwachsenen als auch in der prophylaktischen Therapie bei Kindern (94,0 %) aus.

Die annualisierten Spontanblutungsrate (AsBR) lag im Prophylaxearm der Studie CSL627\_1001 im Median bei 0,00 (Min: 0,00; Max: 40,6). Auch in der Subgruppenanalyse nach Behandlungsregime zeigte sich, dass eine mediane AsBR von 0,00 erreicht wurde, unabhängig von einer Verabreichung zweimal oder dreimal wöchentlich. Die AsBR in der Bedarfsbehandlung lag mit 11,73 (Min: 0,0; Max: 151,0) im Median über diesem Wert, was den Wert der prophylaktischen Behandlung bestätigt. Die annualisierte Blutungsrate (ABR) über alle Blutungsarten hinweg zeigt ebenfalls eine geringere Rate bei Patienten im Prophylaxearm (Median: 1,14 (Min: 0,0; Max: 40,6) im Vergleich zur Bedarfsbehandlung (Median: 19,64 (Min: 0,0; Max: 163,3)). Auch bei Blutungsepisoden traumatischer Ursache lag in der Prophylaxe die mediane ABR bei 0,00 (Min: 0,0; Max: 9,3).

In der Studie CSL627\_3002 lag die AsBR bei prophylaktischer Therapie im Median bei 0,00. Die ABR der Gesamtblutungen lag im Median bei 3,69 während die mediane ABR für traumatische und Gelenkblutungen mit 1,97 bzw. 1,62 niedriger war.

Von den in der Studie CSL627\_1001 aufgetretenen Blutungen konnten unabhängig vom Behandlungsregime 80,9 % der versorgten Blutungen mit nur einer Injektion gestoppt werden. In der pädiatrischen Studie CSL627\_3002 zeigte sich ebenfalls, dass der Großteil der Blutungen mit einer Injektion bzw. zwei Injektionen ausreichend gestillt werden konnten (77,7 bzw. 15,8 %).

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ergebnisse des Faktorverbrauchs während der Routine-Prophylaxe legten für beide Studien offen, dass der jährliche Verbrauch von Lonoctocog alfa bei einer zweimaligen Gabe pro Woche im Vergleich zum dreimal wöchentlichen Behandlungsregime niedriger war.

Nach vier Tagen zeigten 34,38 % der Patienten der Studie CSL627\_1001 immer noch eine Faktor VIII-Spiegel von > 1 I.E./dl. In der Kinderstudie lagen noch knapp 82 % der pädiatrischen Patienten über diesem Schwellenwert.

Mit Bestimmung der AUC<sub>0-t</sub> (Area under the curve to the last sample with quantifiable drug concentration) konnte in Teil 1 der Studie CSL627\_1001 gezeigt werden, dass Lonoctocog alfa einen höheren Faktorspiegel als Octocog alfa (Advate) über eine längere Zeit besitzt (2.000 I.E.\*h/dl im Vergleich zu 1.750 I.E.\*h/dl).

Die exzellente Wirksamkeit konnte auch im peri-operativen Bereich für Lonoctocog alfa gezeigt werden (Erfolgsrate 100 % in der Studie CSL627\_1001).

### Sicherheit

Grundsätzlich konnte in den Studien eine sehr gute Verträglichkeit und Sicherheit von Lonoctocog alfa demonstriert werden. Es traten keine Todesfälle auf und es gab keine Bildung von Hemmkörpern. Nur ein Patient der Studie CSL627\_3002 brach die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (UE) ab. Zusammenfassend traten bei 64,9 % der Patienten (CSL627\_1001) bzw. 76,2 % (CSL627\_3002) UE auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse kamen bei 4,0 % (CSL627\_1001) bzw. 10,7 % (CSL627\_3002) der Patienten vor. Am häufigsten waren die Patienten von Infektionen und parasitären Erkrankungen betroffen, wobei überwiegend eine Nasopharyngitis aufgetreten ist. Insgesamt waren die aufgetretenen UE in ihrer Ausprägung vorwiegend mild.

*Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Hämophilie A	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Die Hämophilie A wird durch einen Mangel des Blutgerinnungsfaktors VIII verursacht. Die Behandlung erfolgt durch die Substitution des fehlenden Faktor VIII. Die Wirksamkeit dieser Substitutionstherapie ist durch jahrzehntelange, erfolgreiche ärztliche Behandlungspraxis erwiesen. Die Studien zu Lonoctocog alfa entsprechen den Anforderungen der Europäischen Arzneimittel Behörde (EMA). Daher wurden in den Studien vorbehandelte Patienten mit schwerer Hämophilie A (Faktor VIII-Aktivität < 1 %) eingeschlossen. Bei diesen Patienten wird vorwiegend ein prophylaktisches Behandlungsregime angewendet. Auch bei mittelschwerer Hämophilie ist der Einsatz von Faktor VIII-Präparaten angezeigt. Laut der Leitlinie der Bundesärztekammer (BÄK) erfolgt die Behandlung in der Regel nach Bedarf wobei abhängig von der Blutungshäufigkeit und der klinischen Situation des Patienten auch eine prophylaktische Behandlung möglich ist. Patienten mit milder Hämophilie A können ebenfalls in bestimmten Situationen mit einer starken Blutungsneigung, wie bei lebensbedrohlichen Blutungen oder größeren Operationen, eine Substitution mit Faktor VIII-Präparaten erhalten. Die Studien zu Lonoctocog alfa kommen der Aufforderung der EMA-Guideline nach, die Wirksamkeit in der Bedarfsbehandlung, der Prophylaxe und im perioperativen Bereich nachzuweisen. Die Unterteilung in Bedarfsbehandlung und Prophylaxe steht ebenfalls im Einklang mit der Leitlinie der BÄK und gibt die Behandlungsrealität wieder.

Darüberhinausgehend verlangt die EMA keine vergleichenden Studien und trägt damit der Erfahrung und dem langen Einsatz von Faktor VIII-Präparaten in der Therapie der Hämophilie A Rechnung. Wie in dieser Indikation üblich, sind auch die in diesem Dossier präsentierten Zulassungsstudien zu Lonoctocog alfa nicht vergleichend und es lässt sich daher keine Vergleichstherapie benennen.

Es wird davon ausgegangen, dass das Faktor VIII-Präparat mit den genannten zulassungsrelevanten Studien ausreichend untersucht worden ist. Die Ergebnisse dieser Studien werden daher im vorliegenden Dossier dargestellt. Aufgrund der besonderen Situation in der Hämophilie A, in der die eingesetzten Faktor VIII-Präparate bereits jahrzehntelang in der Praxis eingesetzt werden und ihre Wirksamkeit daher gegeben ist, sind einarmige Studien hier dennoch geeignet den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen mit der Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunktes festzustellen

Lonoctocog alfa ist ein rekombinantes Faktor VIII-Präparat mit einer einzigartigen einkettigen Struktur. Lonoctocog alfa konnte in den hier dargestellten Studien zeigen, dass die

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wirksamkeit in der Behandlung von Blutungsepisoden überwiegend mit exzellent oder gut bewertet wurde. Die Erfolgsrate lag in beiden Studien bei mindestens 92 %. Ein schneller Wirkeintritt mit wenigen Injektionen verkürzt die Blutungsdauer und die Zeit, in der der Patient Schmerzen hat und in seiner Bewegungsfähigkeit eingeschränkt ist. Die hervorragende Wirksamkeit von Lonoctocog alfa in der Prophylaxe zeigt sich eindrucksvoll in der medianen annualisierten Blutungsrate (annualisierte Spontanblutungsrate Median: 0,00, annualisierte Blutungsrate Median: 1,14). Die Reduktion von Blutungen ist eines der wesentlichen Therapieziele in der Hämophilie A. Diese Blutungen umfassen nicht nur Gelenkblutungen oder Weichteilblutungen sondern auch potenziell lebensbedrohliche Blutungen im Schädel des Patienten. Eine niedrige Blutungsrate bedeutet auch, dass das Risiko solcher Blutungen gesenkt ist und Folgeschäden vermieden werden. Der jährliche Verbrauch an Lonoctocog alfa in der Prophylaxe ist bei Anwendung zweimal pro Woche niedriger im Vergleich zur Verabreichung dreimal pro Woche und das bei gleichbleibender Blutungsrate.

Ein Zusammenhang zwischen dem Faktor VIII-Spiegel und der Wirksamkeit sowie dem Auftreten von Blutungen ist wissenschaftlich anerkannt. Lonoctocog alfa konnte zeigen, dass es über eine längere Zeit einen höheren Faktorspiegel als Octocog alfa (Advate) besitzt. Auch die Faktor VIII-Aktivität selbst, gemessen im Chromogenic Substrate (ChS) Assay, lag in der Studie CSL627\_1001 bei einem Teil der Patienten (34,38 %) auch nach vier Tagen über dem wichtigen Schwellenwert von 1 I.E./dl. Es ist daher davon auszugehen, dass für einen Teil der Hämophilie A-Patienten ein Prophylaxeregime mit zwei Injektionen pro Woche ausreichend sein wird und das bei gleichbleibendem jährlichen Faktorverbrauch und bei einer medianen AsBR von 0,00.

Zusätzlich zur ausgezeichneten Wirksamkeit konnte in den hier dargestellten Studien CSL627\_1001 und CSL627\_3002 eine sehr gute Verträglichkeit und Sicherheit von Lonoctocog alfa gezeigt werden. Es traten keine Todesfälle in den Studien auf und es gab keine Entwicklung von Hemmkörpern. Die aufgetretenen UE waren meist mild in der Ausprägung. Diese Ergebnisse zeigen, dass es **keinen größeren Schaden** für Lonoctocog alfa gibt.

Wie hier gezeigt wurde, bietet Lonoctocog alfa eine verlängerte Wirksamkeit bei gleichbleibendem Faktor VIII-Verbrauch und einer medianen AsBR von 0,00 und ist dabei sicher und gut verträglich.

Gemäß der Guideline der EMA zur Durchführung klinischer Studien in der Hämophilie A handelt es sich bei den Zulassungsstudien um nicht vergleichende Studien. Daher kann kein Vergleich gegen eine zVT erfolgen und der Zusatznutzen ist nicht zu quantifizieren. Es wird daher in der Gesamtschau ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

## **1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Bei der Zielpopulation handelt es sich um Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) aller Altersgruppen.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Der therapeutische Bedarf in der Hämophilie A besteht darin, die gegenwärtige Substitutionstherapie mit rekombinanten und humanplasmatischen Faktor VIII-Präparaten zu optimieren sowie deren Risiken und Nebenwirkungen zu minimieren und eine bessere Effizienz der Präparate zu erreichen.

Lonococog alfa verfügt nach den heutigen Standards über ein exzellentes Sicherheitsprofil und ist sehr gut verträglich. Der Faktor VIII kann in der Prophylaxe und Bedarfsbehandlung sowie während Operationen erfolgreich zur Blutungsstillung eingesetzt werden. Durch seine verlängerte Verfügbarkeit im Blut kann der Talspiegel, ohne den Faktorverbrauch zu erhöhen, ca. vier Tage > 1 % gehalten werden kann. Das ist ausreichend, um Patienten weitgehend vor Durchbruchblutungen zu schützen. Gleichzeitig kann die Anzahl der notwendigen Injektionen reduziert werden. In der Prophylaxe ist zu erwarten, dass zwei Injektionen pro Woche durchaus ausreichend sind, um spontane Blutungen zu vermeiden. Im Vergleich zwischen einer zwei- und dreimal wöchentlichen Dosierung konnte kein Unterschied in den Blutungsraten (Median der AsBR: 0,00) festgestellt werden.

Lonococog alfa ermöglicht eine patientenindividuelle Therapie und durch die lange Wirksamkeit können geringe Abweichungen in der Compliance kompensiert und schlimmere Konsequenzen vermieden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aufgrund der genannten Eigenschaften kann Lonoctocog alfa dazu beitragen die gegenwärtige Substitutionstherapie mit Faktor VIII-Präparaten sowie die Lebenssituation von Hämophilie A-Patienten zu verbessern.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Hämophilie A	3.192 - 3.584 <sup>b</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Basierend auf den Angaben des IQWiG und des G-BA für das Jahr 2010.  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Hämophilie A	Zielpopulation	nicht quantifizierbar	3.192 - 3.584

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Hämophilie A	Erwachsene 236.072,20 - 859.977,30	Erwachsene 624.883.113,40 - 2.556.712.512,90
		12 - < 18 Jahre 168.623,00 - 657.629,70	12 - < 18 Jahre 33.218.731,00 - 144.678.534,00
		6 - < 12 Jahre 134.898,40 - 354.108,30	6 - < 12 Jahre 24.416.610,40 - 71.883.984,90
		< 6 Jahre 67.449,20 - 151.760,70	< 6 Jahre 11.264.016,40 - 28.531.011,60
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: gesetzliche Krankenversicherung			

*Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.*

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
693.782.471,20 - 2.801.806.043,40 <sup>a</sup>
a: Summe der verschiedenen Altersgruppen. GKV: gesetzliche Krankenversicherung

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Hämophilie A	Erwachsene	236.072,20 - 859.977,30	624.883.113,40 - 2.556.712.512,90
		12 - < 18 Jahre	168.623,00 - 657.629,70	33.218.731,00 - 144.678.534,00
		6 - < 12 Jahre	134.898,40 - 354.108,30	24.416.610,40 - 71.883.984,90
		< 6 Jahre	67.449,20 - 151.760,70	11.264.016,40 - 28.531.011,60
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: gesetzliche Krankenversicherung				

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
693.782.471,20 - 2.801.806.043,40 <sup>a</sup>
a: Summe der verschiedenen Altersgruppen. GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Hämophilie A	Octocog alfa (z. B. Iblias <sup>®</sup> ) <sup>b</sup>	Erwachsene	229.574,80 - 688.724,40	607.684.495,60 - 2.047.577.641,20
			12 - < 18 Jahre	163.982,00 - 491.946,00	32.304.454,00 - 108.228.120,00
			6 - < 12 Jahre	98.389,20 - 403.963,35	17.808.445,20 - 82.004.560,05
			< 6 Jahre	65.592,80 - 173.127,15	10.953.997,60 - 32.547.904,20
		Moroctocog alfa (ReFacto AF <sup>®</sup> )	Erwachsene	246.443,05 - 739.329,15	652.334.753,35 - 2.198.025.562,95
			12 - < 18 Jahre	176.030,75 - 528.092,25	34.678.057,75 - 116.180.295,00
			6 - < 12 Jahre	105.618,45 - 316.855,35	19.116.939,45 - 64.321.636,05
			< 6 Jahre	70.412,30 - 158.427,68	11.758.854,10 - 29.784.402,90
		Turoctocog alfa (NovoEight <sup>®</sup> )	Erwachsene	269.642,10 - 768.183,68	713.742.638,70 - 2.283.810.065,78
			12 - < 18 Jahre	192.601,50 - 587.434,58	37.942.495,50 - 129.235.606,50
			6 - < 12 Jahre	154.081,20 - 361.498,20	27.888.697,20 - 73.384.134,60
			< 6 Jahre	77.040,60 - 180.749,10	12.865.780,20 - 33.980.830,80
		Simoctocog alfa (Nuwiq)	Erwachsene	222.306,88 - 666.920,63	588.446.298,13 - 1.982.755.018,13
			12 - < 18 Jahre	158.790,63 - 476.371,88	31.281.753,13 - 104.801.812,50
			6 - < 12 Jahre	95.274,38 - 285.823,13	17.244.661,88 - 58.022.094,38
			< 6 Jahre	63.516,25 - 142.911,56	10.607.213,75 - 26.867.373,75
		Efmoroctocog alfa (Elocta <sup>®</sup> )	Erwachsene	263.867,63 - 1.077.961,50	698.457.603,38 - 3.204.779.539,50
			12 - < 18 Jahre	205.230,38 - 832.970,25	40.430.383,88 - 183.253.455,00
			6 - < 12 Jahre	117.274,50 - 440.984,25	21.226.684,50 - 89.519.802,75
			< 6 Jahre	58.637,25 - 195.993,00	9.792.420,75 - 36.846.684,00

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
		Humanplasmatische Präparate (z. B. Optivate <sup>®</sup> ) <sup>c</sup>	Erwachsene 12 - < 18 Jahre 6 - < 12 Jahre < 6 Jahre	190.548,75 - 571.646,25 136.106,25 - 408.318,75 81.663,75 - 244.991,25 69.615,00 <sup>e</sup>	504.382.541,25 - 1.699.504.301,25 26.812.931,25 - 89.830.125,00 14.781.138,75 - 49.733.223,75 11.625.705,00 - 13.087.620,00
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Beispielhaft wird für den Wirkstoff Octocog alfa aufgrund der wirtschaftlichsten Verabreichung das Präparat Iblis<sup>®</sup> gezeigt, welches im Gesamtüberblick das wirtschaftlichste Produkt dieser Produktklasse darstellt. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar (Advate; Kogenate Bayer; Helixate<sup>®</sup> NexGen; Recombinate Antihämophilie Faktor und Kovaltry<sup>®</sup>).</p> <p>c: Beispielhaft wird für die humanplasmatischen Präparate das Präparat Optivate<sup>®</sup> gezeigt, welches im Gesamtüberblick das wirtschaftlichste Produkt dieser Produktklasse darstellt. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar (Beriate<sup>®</sup>; Faktor III SDH Intersero; Fanhdi<sup>®</sup>; Haemoctin<sup>®</sup> SDH; Octanate; Haemate<sup>®</sup> P; Immunate; Voncento und Wilate).</p> <p>d: Es ist keine Spanne dargestellt, da die obere und untere Grenze der Spanne identisch sind.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; z. B.: zum Beispiel</p>					

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Aus dem Anhang Ib des European Public Assessment Reports (EPAR) ergeben sich keine die Fachinformation ergänzenden Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung. Es sind insbesondere die folgenden Punkte der Fachinformation von AFSTYLA zu berücksichtigen:

- Eine Behandlung mit AFSTYLA sollte unter Aufsicht eines in der Hämophilie-Behandlung erfahrenen Arztes erfolgen. Es bestehen keine besondere Anforderungen an die Qualifikation des weiteren medizinischen Personals.
- Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen
  - Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörpern) gegen Faktor VIII: Im Allgemeinen sollten alle Patienten, die mit Faktor VIII-Produkten behandelt wurden, sorgfältig klinisch überwacht und mittels geeigneter Labortests auf die Entwicklung von Hemmkörpern untersucht werden. Falls die erwarteten Plasmaspiegel der Faktor VIII-Aktivität nicht erreicht werden oder sich Blutungen mit einer geeigneten Dosis nicht kontrollieren lassen, sollte eine Testung auf Faktor VIII-Hemmkörpern erfolgen. Bei Patienten mit hohen Hemmkörperspiegeln könnte eine Faktor VIII-Therapie unwirksam sein, und es sollten andere Therapieoptionen in Betracht gezogen werden. Die Behandlung dieser Patienten sollte von Ärzten durchgeführt werden, die Erfahrung mit der Behandlung der Hämophilie und mit Faktor VIII-Hemmkörpern haben. Es wird außerdem empfohlen, alle Patienten nach einem Produktwechsel sorgfältig bezüglich des Auftretens von Inhibitoren zu überwachen.
  - Faktor VIII-Aktivität: Die Faktor VIII-Aktivität im Plasma von Patienten, die mit AFSTYLA behandelt werden, soll entweder unter Verwendung des chromogenen Substrat-Tests oder des einstufigen Gerinnungs-Tests überwacht werden, um die Dosierung und Häufigkeit der Verabreichung festzulegen. Da die mit dem chromogenen Substrat-Test erhaltenen Ergebnisse sehr genau das klinische Gerinnungspotential von AFSTYLA darstellen, ist dieser Test zu

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bevorzugen. Der einstufige Gerinnungstest zeigt gegenüber dem chromogenen Substrat-Test einen um 45 % niedrigeren Faktor VIII-Aktivitätsspiegel an. Sofern der einstufige Gerinnungstest verwendet wird, müssen die Werte mit einem Konversionsfaktor von 2 multipliziert werden, um die Faktor VIII-Aktivität des Patienten zu bestimmen.

- Es liegen keine besonderen Anforderungen vor bezüglich der Diagnostik, der Infrastruktur und Behandlungsdauer und der Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen.
- Es wurden keine Wechselwirkungen von Blutgerinnungsfaktor VIII-Produkten vom Menschen mit anderen Arzneimitteln berichtet.
- Es handelt sich um ein Arzneimittel mit eingeschränkter medizinischer Verordnungsfähigkeit.
- Die Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem Schweregrad des Faktor VIII-Mangels, nach Ort und Ausmaß der Blutung und nach dem klinischen Zustand des Patienten.