

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

*Lonoctocog alfa (AFSTYLA)*

CSL Behring GmbH

## **Modul 3 A**

*Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten  
mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel)*

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>2</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....   | <b>3</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....   | <b>4</b> |
| <b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....  | <b>6</b> |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....  | 7        |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....   | 8        |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....                                     | 8        |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....                                      | 9        |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....   | 10       |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....                                   | 11       |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....                            | 11       |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....   | 22       |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....  | 25       |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....  | 28       |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....                      | 30       |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....                                      | 31       |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....   | 32       |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....                                       | 36       |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....  | 36       |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 41       |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....      | 47       |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....                                      | 49       |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....   | 52       |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....  | 55       |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....                                      | 56       |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....   | 58       |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....   | 60       |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....  | 60       |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....  | 62       |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....       | 62       |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....  | 63       |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....                                     | 68       |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....                                      | 68       |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....   | 69       |

**Tabellenverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Tabelle 3-1: Schweregrade der Hämophilie A .....   | 13           |
| Tabelle 3-2: Behandlungsschemata der Hämophilie A .....  | 18           |
| Tabelle 3-3: Angaben zur Prävalenz in Deutschland .....  | 26           |
| Tabelle 3-4: Entwicklung der Patientenzahlen bis 2021 .....  | 27           |
| Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....  | 28           |
| Tabelle 3-6: Patientenzahlen der Hämophilie A nach Alter und Schweregrad.....  | 30           |
| Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....   | 30           |
| Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>a</sup> .....  | 37           |
| Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....   | 39           |
| Tabelle 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>a</sup> .....   | 41           |
| Tabelle 3-11: Kalkulation des Verbrauchs an Durchstechflaschen pro Gabe (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....   | 45           |
| Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....   | 47           |
| Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....                                       | 50           |
| Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....  | 51           |
| Tabelle 3-15: 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)..... | 51           |
| Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) <sup>a</sup> .....  | 52           |
| Tabelle 3-17: RMP - vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung.....  | 63           |

## Abbildungsverzeichnis

Seite

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

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| AsBR             | Annualisierte Spontanblutungsrate                                     |
| AIDS             | Acquired Immune Deficiency Syndrome                                   |
| AMG              | Arzneimittelgesetz  |
| AM-NutzenV       | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung                               |
| aPPT             | Partial Thromboplastin Time (aktivierte partielle Thromboplastinzeit) |
| AMPreisV         | Arzneimittelpreisverordnung   |
| B.E.             | Bethesda Einheiten  |
| bzw.             | Beziehungsweise   |
| ca.              | circa   |
| CHO              | Chinese Hamster Ovary   |
| ChS              | Chromogenic Substrate   |
| CT               | Computertomographie   |
| DDD              | Defined Daily Dose  |
| DHR              | Deutsches Hämophileregister   |
| EPAR             | European Public Assessment Report                                     |
| EU               | Europäische Union   |
| FI               | Fachinformation   |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| ggf.             | gegebenenfalls  |
| GKV              | Gesetzliche Krankenversicherung                                       |
| HAP              | Herstellerabgabepreise  |
| HBV              | Hepatitis B Virus   |
| HCV              | Hepatitis C Virus   |
| HIV              | Humanes Immundefizienz-Virus  |
| I.E.             | Internationale Einheit  |
| IKH              | Intrakranielle Hämorrhagie  |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen      |
| kg               | Kilogramm   |
| KG               | Körpergewicht   |
| ml               | Milliliter  |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                |
|------------------|---|
| Morbi-RSA        | Morbiditätsadjustierter Risikostrukturausgleich |
| MRT              | Magnetresonanztomographie                       |
| Nr.              | Nummer  |
| OS               | One Stage Clotting                              |
| PEI              | Paul-Ehrlich-Institut                           |
| Ph.Eur           | Pharmacopoea Europaea (Europäisches Arzneibuch) |
| PK               | Pharmakokinetik                                 |
| RMP              | Risk-Management-Plan                            |
| SGB              | Sozialgesetzbuch                                |
| therap.          | Therapeutisch                                   |
| vgl.             | vergleiche                                      |
| vs.              | versus  |
| WFH              | World Federation of Hemophilia                  |
| z. B.            | zum Beispiel                                    |
| zVT              | Zweckmäßige Vergleichstherapie                  |

### 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.*

Lonoctocog alfa ist zur Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) bei allen Altersgruppen indiziert (1). Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) sind gemäß den Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) rekombinante Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate sowie aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate (humanplasmatische Präparate) benannt (2-5).

Die zVT umfasst die folgenden rekombinanten und humanplasmatischen Blutgerinnungsfaktoren:

- Rekombinante Faktor VIII-Präparate
  - 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>)
- Humanplasmatische Präparate (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)

### 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).*

Am 21.12.2016 hat ein Beratungsgespräch nach § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem G-BA zur Wahl der zVT stattgefunden. Der G-BA hat folgende zVT in der Indikation Hämophilie A bestimmt: rekombinante Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate sowie aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate (humanplasmatische Präparate) (2).

*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.*

Nicht zutreffend.

Es hat ein Beratungsgespräch zur Festlegung einer zVT stattgefunden. Der pharmazeutische Unternehmer wählt keine andere zweckmäßige Vergleichstherapie als die, die im Rahmen des Beratungsgesprächs festgelegt wurde.

### **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.*

Für die Erstellung des Abschnittes 3.1 wurde die Fachinformation von AFSTYLA, die Niederschrift des Beratungsgesprächs sowie bereits veröffentlichte Beschlusstexte des G-BA herangezogen (1-5).

### 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. CSL Behring GmbH. Fachinformation AFSTYLA 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E./ 1500 I.E./ 2000 I.E./ 2500 I.E./ 3000 I.E. (Stand: Januar 2017). 2017.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-160. 2016.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Efmoroctocog alfa. 2016.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Simoctocog alfa. 2015.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Turoctocog alfa. 2014.

## 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.*

Die Hämophilie A wird durch eine verminderte oder fehlende Aktivität des Blutgerinnungsfaktors VIII im Blut verursacht (1). Dadurch wird der komplexe Prozess der Blutgerinnung gestört. Blutungen können spontan und ohne äußeren Einfluss auftreten, wobei die Blutungsstillung beeinträchtigt ist (2).

Der Gerinnungsfaktor VIII wird vorwiegend in der Leber gebildet und ist eine wichtige Komponente der sekundären Hämostase (3). Wenn der Faktor VIII fehlt, erfolgt die primäre Blutgerinnung (Bildung eines Thrombozyten-Pfropfs) normal, aber die anschließende Stabilisation des Pfropfs durch Fibrin bleibt aufgrund der inadäquaten Bildung von Thrombin aus (4) (siehe dazu auch Modul 2, Abschnitt 2.1.2). Das führt bei Hämophilie A-Erkrankten zu einer erhöhten Blutungsneigung. Es treten vermehrt Blutungen in die Gelenke auf, die zu irreversiblen Gelenkschäden führen können. Weichteil- und Muskelblutungen sowie Blutungen in die Schleimhäute kommen ebenfalls häufig vor. Zu besonders risikoreichen Lokalisationen der Blutungen zählen das Gehirn, der Gastrointestinaltrakt und die oberen Atemwege (5, 6). Bereits kleinste Blutungen, die oftmals unerkant bleiben, können ein größeres Ausmaß annehmen und weitere Folgeerscheinungen, wie chronische Gelenkleiden, bedingen (7). Die Betroffenen leiden zeitlebens an einem erhöhten Blutungsrisiko sowie an den Komplikationen, die mit den genannten Blutungen einhergehen können (2).

Die Therapie der Hämophilie A besteht daher darin, den fehlenden endogenen Faktor VIII mit aus humanem Plasma gewonnenen oder rekombinant hergestellten Faktor VIII zu substituieren und damit die Blutungsneigung zu korrigieren und so das Auftreten von spontanen Blutungen zu vermeiden. Der Faktor VIII-Aktivität im Blut kommt daher bei der Diagnose und Therapie der Hämophilie A eine zentrale Rolle zu. Im Folgenden werden die Ursache, die Diagnose, die Schweregradeinteilung und die Symptomatik der Krankheit sowie die verschiedenen Behandlungsregime der Substitutionstherapie näher beleuchtet.

#### Ursache des Faktor VIII-Mangels

Der die Hämophilie A verursachende Faktor VIII-Mangel ist genetisch bedingt und wird X-chromosomal-rezessiv vererbt. Demzufolge tritt die Hämophilie A hauptsächlich im männlichen Geschlecht auf (8). Die Defizienz wird durch eine oder mehrere Mutationen im Gen F8 verursacht, welches für den Gerinnungsfaktor VIII kodiert (1). Es gibt eine große

Vielfalt an vererbaren Mutationen, die, je nach Ausmaß der Veränderung, die endogene Faktor VIII-Aktivität beeinträchtigen und damit auch die Schwere der Hämophilie A beeinflussen (6, 9). Die Stärke des Faktor VIII-Mangels korreliert mit der Blutungsneigung (1, 3). Darüber hinaus weist das Gen F8 eine hohe Neumutationsrate auf, was zu der relativen Häufigkeit der Erkrankung beiträgt (10). Etwa 30 % der Hämophilie A-Erkrankungen sind Neuerkrankungen (11).

Bedingt durch den X-chromosomal-rezessiven Erbgang tritt die Hämophilie A bei Frauen eher selten auf. Weibliche Merkmalsträgerinnen haben meist nur ein betroffenes X-Chromosom und sind somit lediglich Überträgerinnen (Konduktorinnen) (1, 12). Sie verfügen in der Regel über 40 - 60 % der normalen Faktor VIII-Aktivität und können durch dieses leichte Faktordefizit ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen (13). Nur in seltenen Fällen entsteht bei Frauen die schwere Form der Hämophilie A, beispielsweise wenn sie Trägerinnen von zwei erkrankten X-Chromosomen sind (weibliche Nachkommen einer Konduktorin und eines männlichen Trägers haben eine 50 %ige Wahrscheinlichkeit an Hämophilie A zu erkranken). Auch bei Vorliegen zusätzlicher genetischer Veränderungen, wie dem Turner-Syndrom (nur ein X-Chromosom), einer X-autosomale Translokation oder einer vermehrten Inaktivierung des intakten X-Chromosoms durch Kondensierung, kann es zur vollen Ausprägung der Hämophilie A kommen (5).

### **Diagnose und Schweregrade**

Die Diagnose der Hämophilie A erfolgt durch eine Familienanamnese (12) oder nach dem ersten Auftreten von Blutungssymptomen (4). Die Anzeichen für eine Hämophilie sind eine Neigung zu blauen Flecken sowie spontane Blutungen, besonders in Gelenken, Muskeln oder Weichgewebe, wie auch übermäßige Blutungen nach Operationen oder Traumata (1). Dabei reicht die Beobachtung des Blutungsverhalten bei kleineren chirurgischen Eingriffen, wie Zahnextraktionen, sowie kleinere Verletzungen (z. B. Nasenbluten) aus, um eine erhöhte Blutungsneigung festzustellen (9).

Daneben ist der wichtigste Parameter in der Diagnose der Hämophilie A die Faktor VIII-Aktivität im Blut (6), da eine verminderte oder fehlenden Aktivität dieses Faktors ursächlich für die Erkrankung ist. Der Faktor VIII ist eine wichtige Komponente des Blutgerinnungssystems und essentiell für den regulären Ablauf der Hämostase (14). Der Mangel an Faktor VIII-Aktivität ist ursächlich für das erhöhte Blutungsrisiko der Patienten mit Hämophilie A (2) (siehe auch Modul 2 Abschnitt 2.1.2). Die Messung der Aktivität ist daher für die Diagnostik und ebenso für die Therapieeinstellung von zentraler Bedeutung. Neben der Ursachenklärung der erhöhten Blutungsneigung gibt die Aktivitätsmessung Aufschluss über die Krankheitsschwere (vgl. Tabelle 3-1) (1, 12). Basierend auf der Höhe der endogenen Faktor VIII-Restaktivität werden drei Schweregrade unterschieden und die Ausprägung der Blutungsneigung korreliert eng mit dieser Restaktivität (5, 15). Nicht an Hämophilie A erkrankte Personen besitzen eine endogene Faktor VIII-Aktivität zwischen 50 und 150 I.E./100 ml bzw. zwischen 50 und 150 % (2). Bei Hämophilie A-Patienten, die an der schweren Verlaufsform der Hämophilie A leiden, liegt eine Restaktivität von < 1 % vor, bei Patienten, die an der mittelschweren Form erkrankt sind, besteht eine Faktor VIII-Aktivität

von 1 - 5 % der normalen Aktivität und bei Patienten mit der milden Form kann eine Faktoraktivität von > 5 - 40 % gemessen werden (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Schweregrade der Hämophilie A

| Schweregrad  | Faktor VIII-Aktivität in I.E.                           | Anmerkungen zur Blutungsneigung  | Ungefähre Prävalenz <sup>a</sup> |
|--------------|---|--|----------------------------------|
| Schwer       | < 1 I.E./100 ml oder < 1 % der normalen Aktivität       | ausgeprägte Blutungsneigung, Neigung zu Spontanblutungen, vor allem in Knie-, Ellbogen- und Sprunggelenken | 65 %                             |
| Mittelschwer | 1 - 5 I.E./100 ml oder 1-5 % der normalen Aktivität     | Blutungsbereitschaft ist weniger ausgeprägt  | 15 %                             |
| Mild         | > 5 - 40 I.E./100 ml oder 5-40 % der normalen Aktivität | Schwerwiegende Blutungen nach großen Traumen oder Operationen, selten spontane Blutungen                   | 20 %                             |

a: Prävalenzdaten des Deutschen Hämophilieregister aus dem Jahr 2010 (16).  
 Quellen: (1, 3)  
 I.E. = Internationale Einheit; ml: Milliliter

Die schwerste Form der Hämophilie A tritt bei 65 % der Hämophilie-Erkrankten auf. Dagegen sind von der mittelschweren bzw. milden Form etwa 15 % bzw. 20 % der Hämophilie A-Patienten betroffen (16). Je niedriger der endogene Faktor VIII-Spiegel ist, desto schwerer ist die Ausprägung der Hämophilie A. Das Blutungsrisiko ist höher und die Erkrankung wird früher diagnostiziert (4). Patienten mit einer mittelschweren Hämophilie werden häufig erst im Alter von fünf Jahren erkannt, Patienten mit der milden Form meistens viel später und oft erst nach Verletzungen oder Operationen (4). Wird durch die Familienanamnese eine Hämophilie A-Erkrankung des Neugeborenen vermutet, kann die Diagnose sofort nach der Geburt erfolgen. Da der Faktor VIII nicht plazentagängig ist, wird die Diagnose durch die Entnahme von Nabelschnurblut gestellt (6).

Die Bestimmung der endogenen Faktor VIII-Aktivität erfolgt in der Regel mehrfach und wird während der Therapie in regelmäßigen Abständen überwacht, da der Faktor VIII-Spiegel im Blutplasma verschiedenen physiologischen und pathophysiologischen Einflüssen ausgesetzt ist. Als Akutphaseprotein der Blutgerinnung kann der Faktor VIII z. B. durch Stress und Infektionen in erhöhter Konzentration vorliegen. Darüber hinaus können auch hormonelle Einflüsse, das Alter oder die Blutgruppe den Faktorspiegel beeinflussen (6, 11).

Eine weitere Diagnose liefern molekulargenetische Untersuchungen, die die für den Faktor VIII-Mangel ursächlichen Mutationen im F8-Gen identifizieren (12). Neben einem Hinweis auf die Schwere der Hämophilie liefert das Ergebnis der Mutationsanalyse auch einen Hinweis auf das Risiko die schwerste Komplikation der Hämophilie A-Therapie, die Bildung von Hemmkörpern, zu entwickeln (10) (siehe Abschnitt Nebenwirkung und Risiken der Substitutionstherapie).

## **Symptomatik und Krankheitsverlauf**

### ***Allgemeine Krankheitsanzeichen***

Die Hämophilie A wird durch einen Mangel des Blutgerinnungsfaktors VIII verursacht (1). Das komplexe System der Hämostase ist daher gestört und die Symptomatik der Hämophilie A wird geprägt durch eine verstärkte Blutungsneigung (1). Die Blutungen können spontan und ohne erkennbare Ursache entstehen (12). Je nach Schweregrad kommen die Blutungssymptome unterschiedlich stark und häufig vor (5). Dabei ist das Risiko zu bluten umso höher, je geringer die Restaktivität von Faktor VIII ist und nimmt dementsprechend graduell von der milden bis hin zur schweren Form der Hämophilie A zu (6). Damit steht die Faktor VIII-Aktivität nach jahrzehntelanger erfolgreicher Behandlungserfahrung in direktem Zusammenhang mit dem Auftreten von Blutungen. Weitere Faktoren, wie der Ort der Verletzung, Art und Größe der Wundfläche oder der Zustand des Gewebes können das Ausmaß und das Risiko der Blutungen beeinflussen (2).

Der Verlauf der Hämophilie A wird sowohl vom Schweregrad der Hämophilie als auch von der Therapie entscheidend beeinflusst. Unbehandelt besteht bei Hämophilie A-Patienten mit schwerer Verlaufsform bereits nach leichten Verletzungen die Gefahr zu verbluten (9).

### ***Symptomatik und Krankheitsverlauf nach Schweregrad***

#### ***Schwere Hämophilie A***

Die schwere Hämophilie A ist gekennzeichnet durch eine geringe endogene Faktor VIII-Aktivität von  $< 1\%$  und dadurch resultierende spontane und häufig auftretende Blutungen (1, 3, 12). Erste Blutungsanzeichen können bereits im Neugeborenenalter auftreten, sind aber eher selten (bei ca. 10 %) und können durch verlängerte Nabelblutungen, intramuskulären Injektionen bei Schutzimpfungen sowie bei rituellen Beschneidungen in Erscheinung treten (5).

Intrakranielle Blutungen (IKH) kommen bei hämophilen Neugeborenen bedingt durch den Faktor VIII-Mangel häufiger als bei gesunden Kindern vor (2). Sie sind lebensbedrohlich und betreffen ca. 3,5 - 4 % der hämophilen männlichen Neugeborenen. Insbesondere bei einem ungünstigen Geburtsverlauf (verlängerte Geburt oder Verwendung von instrumentalen Geburtshilfen) sind IKH häufig mit extrakraniellen Blutungen nach Traumata assoziiert (17). Deshalb sollten während der Geburt von Jungen mit Hämophilierisiko besondere Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden. Direkt nach der Geburt erfolgt über die Entnahme von Nabelschnurblut eine Hämophiliediagnostik (9) (siehe Abschnitt Diagnose und Schweregrade). Bei einer schweren und mittelschweren Hämophilie A ist in den ersten 12 - 24 Stunden eine Schädelsonographie indiziert (18). Bei einem Verdacht auf eine IKH wird sofort eine Computertomographie (CT)- oder Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchung veranlasst (6). IKH können rasch zu einem lebensbedrohlichem hämorrhagischem Schock führen und müssen sofort behandelt werden (1, 9). Durch die sich ausbreitende Blutung wird das Nervengewebe eingeengt. Je nach Lokalisation der Blutung können verschiedene Gehirnareale betroffen sein und geschädigt werden. Dadurch kann es zu

schweren Behinderungen, Entwicklungsverzögerungen oder dauerhaften neurologischen Defiziten kommen (19-21).

Mit zunehmender Mobilität der Kinder, beispielsweise beim Drehen oder Krabbeln, treten vermehrt Hämatome und Schleimhautblutungen auf. Die charakteristischen Blutungen in Gelenke, Muskeln und Weichgewebe manifestieren sich in der Regel im Kleinkindalter, wenn die Kinder sich aufstellen und Laufen lernen (2, 5). Es sind vorwiegend Gelenke mit einer hohen mechanischen Beanspruchung betroffen, wie die Knie-, Sprung- oder Ellbogengelenke (5, 12). Einblutungen können spontan ohne äußere Einwirkung entstehen und führen zu Gelenkschwellungen und schmerzhaften Bewegungseinschränkungen. Durch eine einmalige Gelenkblutung ist das Gelenk anfälliger für erneut auftretende Einblutungen (Rezidivblutung) (2, 5). Kommt es in einem Gelenk zu wiederholten Einblutungen, spricht man von einem so genannten Zielgelenk, d. h. ein besonders häufig blutendes Gelenk, welches einen hohen Verbrauch an Faktorkonzentrat zur Folge hat (6).

Bei einer inadäquaten Behandlung führen die rezidivierenden Gelenkblutungen infolge einer chronischen Synovitis im Verlauf mehrerer Jahre zu einer degenerativen Gelenkerkrankung und Osteoarthritis (7). Das Knorpel- und Knochengewebe wird geschädigt, das Gelenk zerstört und es kommt zu einem Verlust der Gelenkfunktion (6). In diesem Fall kann die Wiederherstellung der Funktion nur durch den Ersatz des Gelenkes erfolgen (7, 9).

Mit der heute zur Verfügung stehenden Substitutionstherapie kann die hämophile Gelenkarthropathie weitestgehend vermieden werden (6). In seltenen Fällen, z. B. bei einem verzögerten Behandlungsbeginn oder einer inadäquaten Behandlung, können dennoch Gelenkblutungen auftreten und zu schweren Langzeitschäden in den Gelenken führen (2, 6). Die chronische Gelenkerkrankung ist die kostenintensivste und zum höchsten Behinderungsgrad führende Komplikation der Hämophilie (5).

Neben den Gelenkblutungen treten bei der schweren Hämophilie A auch spontane Blutungen in das Muskelgewebe auf, die Blutgefäße und Nerven einengen können. Letzteres kann zu irreversiblen Schädigungen der Nerven führen. Die Heilung der Muskelhämatome dauert Wochen bis Monate und bei Rezidivblutungen besteht das Risiko der Entstehung eines hämophilen Pseudotumors (7, 12).

Des Weiteren können Hämaturien, gastrointestinale und Schleimhautblutungen auftreten (9). Blutungen in die vitalen Organe, wie das Gehirn oder die oberen Atemwege, sind besonders risikoreich und erfordern sofortige Behandlungsmaßnahmen (1, 6). IKH kommen bei 3 - 10 % der erwachsenen Hämophilen, die vorwiegend eine Bedarfsbehandlung bekommen, vor (17). Sie treten häufiger spontan als durch eine traumatisch induzierte Blutung auf und können, wenn auch selten, bei milderer Formen der Hämophilie entstehen (17). Die Gefahr einer Rezidivblutung beträgt bei IKH 10 - 30 %, weswegen nach der ersten IKH der Beginn einer kontinuierlichen prophylaktischen Behandlung empfohlen wird (9). Die Todesrate durch IKH liegt bei 20 % und die Mehrheit der Überlebenden leidet an den Spätfolgen (9, 17).



### *Mittelschwere Hämophilie A*

Die mittelschwere Hämophilie A manifestiert sich erst im Kleinkindalter. Betroffene Kinder weisen meistens eine geringere Blutungsneigung im Vergleich zur schweren Form auf. Die endogene Faktor VIII-Aktivität liegt mit 1 bis 5 % höher als bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (1, 3). Blutungen treten weniger spontan und eher nach Verletzungen auf. Dennoch können auch bei der mittelschweren Verlaufsform in Folge von Gelenkblutungen chronische Gelenkschäden entstehen (2, 6).

### *Milde Hämophilie A*

Patienten, die an der milden Form der Hämophilie A leiden, bluten in der Regel nicht spontan und besitzen eine Faktor VIII-Restaktivität von mehr als 5 % (1, 3, 12). Das Blutungsleiden macht sich aufgrund des milden Phänotyps daher erst im Kleinkindalter bemerkbar oder wird sogar erst im Erwachsenenalter in Folge von operativen Eingriffen oder Traumata auffällig (6). Die Betroffenen führen meist ein Leben ohne schwerwiegende gesundheitliche Beschwerden (2).

### **Komorbiditäten**

Die chronische Gelenkarthropathie als Folge der unzureichenden Behandlung rezidivierender Gelenkblutungen zählt weiterhin zu den schwersten Komorbiditäten der Hämophilie A. Zudem leiden Hämophilie A-Patienten heutzutage häufig an altersbedingten Beschwerden, wie Bluthochdruck, Übergewicht und Fettleibigkeit. Daneben stellen die Folgen einer HCV-, HBV- oder HIV-Infektion (chronische Hepatitis und AIDS) als schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkung der Substitutionstherapie in den 1970er- und 80er-Jahren noch heute für die Betroffenen ernsthafte Begleiterkrankungen dar und erfordern spezifische Behandlungsmaßnahmen (22). Aufgrund der unzureichenden Virusinaktivierung der damaligen humanplasmatischen Präparate konnten die Infektionskrankheiten über die Konzentrate übertragen werden. Heutzutage besteht ein theoretisches Restrisiko, aber seit Mitte der 1990er-Jahre sind mit den neuen Methoden zur Virusinaktivierung keine Neuinfektionen mehr vorgekommen (6).

### **Bisherige Therapiemöglichkeiten der Hämophilie A**

Die Hämophilie A ist derzeit nicht heilbar (12). Das Risiko einer erhöhten Blutungsneigung besteht ein Leben lang und erfordert eine Therapie auf Lebenszeit (1).

Gemäß den Querschnitts-Leitlinien der Bundesärztekammer gelten in der Behandlung der Hämophilie A folgende Ziele:

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

Generell sollten die Maßnahmen zur Behandlung der Hämophilie individuell angepasst werden. Sie sollten sich nach der endogenen Restaktivität von Faktor VIII, dem daraus resultierenden Schweregrad, der Patientenanamnese sowie dem Lebensalter und der klinischen Situation des Patienten richten. Zusätzlich sollten auftretende Nebenwirkungen der Substitutionstherapie (z. B. Hemmkörper), Häufigkeit und Lokalisierung von Blutungen sowie der jeweilige Zustand der Gelenke und Begleiterkrankungen (z. B. Infektionen mit Hepatitis B und C, HIV) berücksichtigt werden (3).

Die Basis der heutigen Hämophilie-Therapie ist die Substitution des verminderten oder fehlenden Faktor VIII durch die gezielte Verabreichung von Faktor VIII-Konzentraten. Dieser Therapieansatz wird seit über 50 Jahren erfolgreich durchgeführt. Der Faktor VIII-Spiegel im Blut soll vorübergehend auf eine hämostatisch ausreichende Konzentration angehoben werden, um das Blutungsrisiko zu senken und verlängerte Blutungen zu vermeiden (12). Zur Bestimmung der Dosis wird daher neben der oben beschriebenen klinischen Situation des Patienten auch die individuelle Faktor VIII-Aktivität einbezogen (3). Die Behandlung der Hämophilie A erfolgt maßgeschneidert auf den einzelnen Patienten, seine individuelle Situation und die Krankheitsschwere.

Das Konzept, den fehlenden Faktor VIII zu ersetzen, besteht bereits seitdem die Ursache der Hämophilie A bekannt ist. In den späten 1950er- und 60er-Jahren wurde Hämophilie A-Patienten zunächst Blutplasma verabreicht, um die Blutungen zu stoppen. Ein großer Fortschritt gelang Mitte der 1960er Jahre mit der Möglichkeit aus gefrorenem Plasma den Faktor VIII, das sogenannte Kryopräzipitat, zu isolieren. In den späten 1960er-Jahren wurden Methoden entwickelt, um den Faktor VIII zu gefriertrocknen, was die Handhabung der Faktor VIII-Konzentrate enorm vereinfachte. Ein großer Durchbruch gelang in den 1980er-Jahren mit der Möglichkeit das F8-Gen zu klonieren und rekombinante Faktor VIII-Präparate in tierischen Zellkulturen mit Hilfe von biotechnologischen Prozessen herzustellen (3, 23, 24). Heutzutage stehen der Substitutionstherapie verschiedene intravenös injizierbare, hoch gereinigte, aus humanem Blutplasma gewonnene (humanplasmatische) sowie rekombinante Faktor VIII-Präparate zur Verfügung (12) (siehe dazu auch Modul 2, Abschnitt 2.1.2).

Für jeden Patienten entscheidet der Arzt individuell unter Berücksichtigung der medizinischen und persönlichen Voraussetzungen sowie nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung, welches Präparat am besten geeignet ist. Die wichtigsten Kriterien sind neben der Anhebung der Faktor VIII-Aktivität eine hohe Effektivität, hohe Sicherheit und eine möglichst geringe Hemmkörperbildung des verabreichten Faktor VIII-Präparates (3, 12).

### ***Behandlungsregime der Substitutionstherapie***

Für die Substitutionstherapie werden zwei verschiedene Behandlungsregime angewendet, die sich nach dem Schweregrad der Hämophilie A, der klinischen Situation und dem Alter des Patienten richten (1, 3).

*Behandlung nach Bedarf*

Bei der Bedarfsbehandlung wird der fehlende Gerinnungsfaktor VIII bei spontanen oder traumatischen Blutungen verabreicht. Die Therapie wird individuell an die klinische Situation angepasst und dauert so lange an, bis die blutungsbedingten Symptome abklingen (vgl. Tabelle 3-2) (3).

*Prophylaxe*

Die prophylaktische Substitution ist eine blutungsverhütende Dauerbehandlung. Sie hat das Ziel, Blutungen gar nicht erst entstehen zu lassen und somit Komplikationen, die mit den Blutungen einhergehen können, zu vermeiden (3). Der Ersatz von Faktor VIII erfolgt in mehrtätigen, regelmäßigen Abständen (6).

Je nach Alter und Blutungsanamnese eines Patienten unterscheidet die World Federation of Hemophilia (WFH) folgende Behandlungsmaßnahmen:

Tabelle 3-2: Behandlungsschemata der Hämophilie A

| Schema   | Definition   |
|--|--|
| <b>Bedarfsbehandlung</b>   | Behandlung nach Auftreten von klinisch manifesten Blutungen  |
| <b>Prophylaxe</b>  |  |
| Primäre Prophylaxe   | Regelmäßige kontinuierliche <sup>a</sup> Behandlung, Beginn spätestens vor dem 3. Lebensjahr und vor der 2. Gelenkblutung <sup>b</sup> , kein Nachweis von Gelenkschäden |
| Sekundäre Prophylaxe   | Regelmäßige kontinuierliche <sup>a</sup> Behandlung, Beginn nach > 2 Gelenkblutungen <sup>b</sup> , kein Nachweis von Gelenkschäden                                      |
| Tertiäre Prophylaxe  | Regelmäßige kontinuierliche <sup>a</sup> Behandlung, Beginn nach Auftreten von Gelenkschäden   |
| <b>Intermittierende (periodische) Prophylaxe</b>   | Periodische Behandlung zur Vorbeugung von Blutungen, nicht mehr als 45 Wochen im Jahr  |
| a: Kontinuierlich ist definiert als eine Behandlungsdauer von mindestens 45 Wochen im Jahr |  |
| b: Blutungen in Sprung-, Knie-, Hüft-, Ellbogen- und Schultergelenke                       |  |
| Quelle: (1)  |  |

Das prophylaktische Therapieregime ist die Behandlungsmaßnahme der Wahl. Um die Behandlung zu optimieren und personalisiert zu gestalten, stellt die pharmakokinetisch (PK) gesteuerte Prophylaxe auf Basis der individuellen Faktor VIII-Aktivität eine wertvolle Alternative zur Standardprophylaxe dar. Sie verfolgt das Ziel den Faktor VIII-Spiegel zu jeder Zeit über 1 % zu halten und ermöglicht somit die Therapie individuell an den Patienten und dessen jeweilige Lebenssituation anzupassen, wozu auch sportliche Aktivitäten zählen (25).

*Behandlung nach Schweregrad**Schwere Hämophilie A*

Kinder und Jugendliche mit einer schweren Hämophilie A bekommen in der Regel eine blutungsvorbeugende Dauerbehandlung in Form einer ärztlich kontrollierten Heimselbst-

behandlung, um eine Ausbildung der hämophilen Gelenkarthropathie zu vermeiden. Allgemein gilt, die Therapie individuell an das Alter und die klinische Situation des Patienten anzupassen. Im Erwachsenenalter kann die prophylaktische Therapie individuell fortgeführt werden, um eine späte Entstehung von Arthropathien zu verhüten. Andernfalls kann bei besonderen körperlichen und physischen Belastungen oder operativen Eingriffen eine zeitlich befristete Dauerbehandlung angewendet werden (3).

Die ärztlich kontrollierte Heimselbstbehandlung kann seit den 1970er-Jahren von Patienten nach ausreichender Schulung selbstständig zu Hause durchgeführt werden. Durch die schnelle und frühzeitige Behandlung und die größere Unabhängigkeit des Patienten wird die Lebensqualität deutlich verbessert (5, 12).

#### *Mittelschwere und milde Hämophilie A*

Kinder und Erwachsene, die an der mittelschweren oder milden Form der Hämophilie A leiden, werden in Abhängigkeit von der Blutungsneigung bei Bedarf behandelt. Bei der mittelschweren Form wird eine prophylaktische Substitution abhängig von der Blutungshäufigkeit und der jeweiligen klinischen Situation in Betracht gezogen. Dazu gehören z. B. rezidivierende Blutungen mit einer Gefahr auf irreversible Schäden, körperliche Belastung oder Rehabilitation (3). Bei der milden Form wird grundsätzlich Desmopressin als Behandlungsmaßnahme angewendet. Es bewirkt eine erhöhte Freisetzung von Faktor VIII aus körpereigenen Speichern. In Ausnahmefällen, wie bei lebensbedrohlichen Blutungen oder größeren operativen Eingriffen, kann auch hier eine Substitutionstherapie mit Faktorkonzentrat veranlasst werden (2, 3).

Auch wenn sich die heute zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten der Hämophilie A kontinuierlich weiterentwickeln, müssen behandelte Patienten weiterhin mit einem Blutungsrisiko und den Folgen der Blutungen leben (2).

#### *Verlaufskontrolle*

Patienten mit einer diagnostizierten Hämophilie A sollten in einem spezialisierten Hämophiliezentrum vorstellig werden, um eine ausreichende medizinische Betreuung durch Ärzte zu erhalten und den Verlauf der Krankheit beobachten zu lassen. Es sollte vor allem eine kontinuierliche Bestimmung der Faktor VIII-Aktivität erfolgen, da diese maßgeblich für die Therapieeinstellung ist. Zusätzlich sollten auch regelmäßige körperliche Untersuchungen (z. B. die Überwachung der Gelenke durch bildgebende Verfahren) durchgeführt und die Bildung von Hemmkörpern überprüft werden (2).

#### *Dosierung*

Die Bestimmung der benötigten Dosis erfolgt unter Bezugnahme auf die klinische Situation des Patienten vor allem in Hinblick auf die individuelle Faktor VIII-Aktivität (3). Die Behandlung der Hämophilie A wird maßgeschneidert auf den einzelnen Patienten, seine individuelle Situation und die Krankheitsschwere bestimmt.

Die Aktivität von Faktor VIII wird in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben. Eine I.E. der Faktor VIII-Aktivität entspricht 100 % der Menge an Faktor VIII, die in 1 ml Blutplasma von Gesunden enthalten ist. Die Gabe von 1 I.E. pro kg Körpergewicht (KG) führt im

Patientenplasma zu einem kurzfristigen Anstieg des Faktor VIII-Spiegels um 1 - 2 % (3). Bei der schweren Form der Hämophilie A wird dadurch für einen kurzen Zeitraum ein Faktorspiegel im Blut erzielt, der dem einer mittelschweren bis milden Hämophilie A entspricht (6). Grundsätzlich ist das Ziel einen gleichmäßigen Talspiegel (niedrigste Faktor VIII-Konzentration im Blut, vor Einnahme der nächsten Dosis) zu erreichen, der möglichst lang aufrechterhalten werden kann (3). Das gewährleistet nicht nur einen Schutz über mehrere Tage, sondern verringert auch die Applikationshäufigkeit der Faktor VIII-Präparate. In Abhängigkeit von den pharmakokinetischen Eigenschaften variieren die Zeiträume der Talspiegel zwischen den verfügbaren Faktor VIII-Konzentraten.

Die Faktor VIII-Präparate werden grundsätzlich im Bolus langsam intravenös injiziert. Die Dosierung der Bedarfsbehandlung richtet sich nach dem Alter sowie nach dem Ausmaß und der Lokalisation der Blutungen. Bei der prophylaktischen Dauerbehandlung liegt die mittlere Dosis sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen (falls eine Dauerbehandlung indiziert ist) bei 20 - 30 I.E./kg KG mindestens dreimal pro Woche (3). Die Häufigkeit der Injektionen richtet sich neben der patientenindividuellen Einstellung zusätzlich nach dem verwendeten Präparat, z. B. wie lange der verabreichte Faktor VIII im Blutplasma verfügbar ist. Je besser die pharmakokinetischen Eigenschaften eines Faktor VIII sind, desto länger kann der Faktor eine ausreichende hämostatische Wirksamkeit im Blut beibehalten und muss demzufolge seltener injiziert werden. Dadurch kann die Lebensqualität eines Patienten verbessert werden. Es besteht Bedarf, die Injektionsfrequenz der Konzentrate zu verringern. Die heutige Entwicklung neuer Faktor VIII-Präparate verfolgt bereits das Ziel durch Optimierung des Faktor VIII-Moleküls eine längere Verfügbarkeit des Faktors im Blut zu erreichen (9).

### ***Nebenwirkungen und Risiken der Substitutionstherapie***

Bei der Substitutionstherapie mit Faktor VIII-Präparaten können akute Nebenwirkungen, wie allergische Reaktionen oder thromboembolische Komplikationen auftreten, die heute aber eher selten sind (2, 6). Aufgrund der intravenösen Verabreichung der Präparate kann es an der Einstichstelle zu Komplikationen kommen, wie einem erhöhten Infektionsrisiko oder Thrombosen (26, 27). Bei jungen Kindern sind häufige Injektionen in der Heimselbstbehandlung oft problematisch, weswegen vielfach zentrale Venenkatheter eingesetzt werden, um die Behandlung zu erleichtern. Diese sind allerdings ebenfalls mit einem hohen Aufkommen an Komplikationen wie Infektionen und thrombotischen Verschlüssen verbunden, die die Behandlung beeinträchtigen können (28).

Zu den langfristigen Nebenwirkungen gehören die durch aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Konzentrate übertragenen Infektionen, wie HIV, HBV und HCV. Seit Mitte der 1980er-Jahre wurde das Risiko durch die Inaktivierung der Viren bei der Herstellung der Präparate reduziert. Heutzutage ist das Risiko sehr gering und es sind durch die Verwendung von humanplasmatischen Präparaten keine weiteren Neuinfektionen mehr aufgetreten (4, 6).

Eine weitere therapieassoziierte Komplikation ist die Entwicklung von Inhibitoren (Hemmkörper) gegen den verabreichten Faktor VIII, die bei ca. 25 % der unbehandelten Patienten vorkommt (3). Durch die körpereigenen Hemmkörper wird der Faktor VIII

neutralisiert und die Behandlung unwirksam gemacht (2). Es sind vorwiegend Patienten, die an der schweren Form der Hämophilie A leiden, betroffen, aber auch Patienten mit einer mittelschweren oder leichten Hämophilie A können Inhibitoren entwickeln (12). Da Hemmkörper die Unwirksamkeit einer Substitutionstherapie mit Faktor VIII bedingen können, besteht ein großer Bedarf an Therapieoptionen ohne oder mit einer geringen Hemmkörperbildung.

### **Prognose**

Bis 1970, bevor eine Substitutionstherapie für Hämophilie-Patienten verfügbar war, lag die Lebenserwartung der Betroffenen durchschnittlich bei weniger als 20 Jahren. Bereits im Schulkindalter entwickelten die Kinder hämophile Gelenkarthropathien, die zu schweren Bewegungsbeeinträchtigungen führten und den Kindern eine Teilnahme am aktiven Leben verwehrten (6). Zu dieser Zeit waren intrakranielle Blutungen die Haupttodesursache von Hämophilie-Erkrankten (ca. 30 %). Mit der zunehmenden Verfügbarkeit von Faktor VIII-Konzentraten hat die blutungsbedingte Sterblichkeit abgenommen (12).

Heutzutage liegt die Lebenserwartung von an Hämophilie erkrankten Personen mit schwerer Verlaufsform in dauerhafter prophylaktischer Behandlung knapp unter der Lebenserwartung von Menschen ohne Hämophilie. Dank der Substitutionstherapie haben sich die Gelenkblutungen reduziert, die hämophile Gelenkarthropathie entsteht seltener und an Hämophilie Erkrankte können am alltäglichen Leben teilnehmen (6). Durch die bereits erheblich verbesserte Lebenserwartung können Hämophile heute neue, altersbedingte Beschwerden erleiden, wie Herz-Kreislauf- oder Krebserkrankungen, die bei Hämophilie-Erkrankten eine besondere Überwachung erfordern (2).

Heutzutage ist die Haupttodesursache von Hämophilen nicht mehr auf krankheitsbedingte Blutungen zurückzuführen. In einer multizentrischen Untersuchung aus den Jahren 2011 - 2012 wurden 3.331 Hämophilie-Patienten aus 32 Zentren gemeldet. Insgesamt waren von diesen Patienten 20 verstorben, von denen nur fünf (25 %) den Folgen von Blutungen erlegen waren. Die anderen Patienten verstarben aufgrund von Lebererkrankungen (20 %), Karzinomen (10 %), HIV-Infektionen (10 %) oder aus anderen Gründen (35 %). In die Untersuchung wurden sowohl Hämophilie A- als auch Hämophilie B-Patienten eingeschlossen (29).

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Bei der Zielpopulation handelt es sich um Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) aller Altersgruppen (30).

### **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.*

#### **Therapeutischer Bedarf innerhalb der Hämophilie A**

Die Ziele der Behandlung der Hämophilie A bestehen in der Vermeidung und Behandlung von Blutungen sowie deren Komplikationen und Folgeschäden, der Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen sowie in der Integration der Erkrankten in ein normales soziales Leben (3).

Die heutige Therapie der Hämophilie A umfasst die Substitution des fehlenden oder verminderten Faktor VIII durch aus humanem Plasma gewonnenen oder rekombinant hergestellten Faktor VIII. Die Therapie erfolgt patientenindividuell basierend auf der endogenen Restaktivität von Faktor VIII (1, 3).

Mit Hilfe der Substitutionstherapie können die genannten Therapieziele weitestgehend abgedeckt werden. Darüber hinaus ist die Versorgung in der Behandlung der Hämophilie A in Deutschland grundsätzlich gesichert und eine ausreichende Verfügbarkeit an Faktor VIII-Konzentraten wird gewährleistet.

Wenn die Erkrankung frühzeitig erkannt wird, können viele Komplikationen vermieden werden. Heutzutage ist die Lebenserwartung von Hämophilie A-Patienten weitestgehend normalisiert und die Erkrankten können am alltäglichen Leben teilhaben (2, 6, 12). Letzteres wird durch die Möglichkeit der Heimselbstbehandlung unterstützt (26).

Der therapeutische Bedarf in der Hämophilie A besteht darin, die gegenwärtigen Therapiemaßnahmen zu optimieren sowie deren Risiken und Nebenwirkungen zu minimieren und eine bessere Effizienz der Faktor VIII-Präparate zu erreichen.

#### ***Vermeidung von Spontanblutungen***

Trotz der heute zur Verfügung stehenden Faktor VIII-Produkte und eines prophylaktischen Behandlungsregimes können bei Hämophilie A-Patienten spontane Blutungen nicht gänzlich vermieden werden und es bleibt ein Restblutungsrisiko bestehen (2). Gründe hierfür können eine unzureichende Compliance sein, wie Fehler bei der Dosierung oder eine unregelmäßige Einhaltung der prophylaktischen Behandlung, und sind nicht zwingend auf die Qualität der verfügbaren Faktor VIII-Präparate zurückzuführen. Es treten weiterhin Gelenkblutungen und andere Hämorrhagien sowie subklinische Blutungen auf, deren Folgen erneut das Risiko von Gelenkarthropathien, Invalidität im Alter und weiteren Spätfolgen erhöhen können (2, 6, 7, 26).

Ein länger wirksames Faktor VIII-Konzentrat könnte dem entgegenwirken und dazu beitragen Spontanblutungen zu vermeiden und Langzeitschäden zu verhindern. Durch die längere Wirksamkeit des Faktors im Blut wird ein verlängerter Schutz vor spontanen Blutungen ermöglicht. Zusätzlich müssten die Faktor VIII-Konzentrate weniger häufig verabreicht werden. Dadurch können die Komplikationen, die mit intravenösen Injektionen einhergehen, wie ein erhöhtes Risiko an Infektionen oder Thrombosen, minimiert werden (26, 27). Auch psychosoziale Hindernisse, wie die Angst vor Schmerzen oder Nadeln, werden bei einer geringeren Anzahl von benötigten Injektionen abgebaut (31). Die Injektionshäufigkeit spielt für den Patienten eine entscheidende Rolle für die Wahl der Behandlung (32).

### ***Patientenindividuelle Prophylaxe***

Die Therapie mit Faktor VIII-Präparaten ist stark von der klinischen Situation des Patienten abhängig und muss individuell abgestimmt werden (3). Die Behandlung sollte demnach individuell gestaltbar sein und je nach Ansprechen des Patienten auf die Therapie angepasst werden, um für jeden einzelnen Patienten die bestmögliche Behandlung zu erhalten (3, 26).

### ***Sicherheit der Faktor VIII-Konzentrate***

Ein grundlegendes therapieassoziiertes Risiko stellt die Übertragung von Pathogenen über die Faktor VIII-Konzentrate dar. Die Gefahr der Übertragung kann mit den heutigen Herstellungsverfahren sowohl für die humanplasmatischen als auch für die rekombinanten Präparate weitestgehend ausgeschlossen werden. Humanplasmatische Präparate sind heutzutage durch Screenings der Blutspender sowie durch Reinigungsschritte des Plasmas und durch virale Inaktivierungsprozeduren einschließlich Pasteurisierung und Lösungsmittelbasierten Behandlungen sehr sicher (26). Auch die Produktion der rekombinanten Präparate beinhaltet Virusinaktivierungsschritte und während der Herstellung werden zum größten Teil weder tierische noch humane Proteine verwendet. Trotzdem sollte bedacht werden, dass bisher noch unbekannte Viren den gegenwärtigen Inaktivierungsprozeduren standhalten können und sowohl über die rekombinanten als auch die humanplasmatischen Konzentrate übertragen werden könnten (23, 26).

Hemmkörper stellen ein weiteres Risiko der Substitutionstherapie dar. Sie neutralisieren den verabreichten Faktor VIII in seiner Wirkung, weswegen andere Behandlungsmaßnahmen in Erwägung gezogen werden müssen (2, 3).

### **Bedarfsdeckung durch Lonoctocog alfa**

Lonoctocog alfa ist ein rekombinantes Faktor VIII-Präparat mit einer einzigartigen einkettigen Struktur. In einer pharmakokinetischen Studie konnte gezeigt werden, dass Lonoctocog alfa über ein exzellentes Sicherheitsprofil und eine sehr gute Verträglichkeit verfügt. Durch die Herstellungsweise ist das Restrisiko der Pathogenübertragung sehr gering. Die Produktion beinhaltet zwei Schritte zur Virusinaktivierung und es werden weder humane noch tierische Proteine im Herstellungsprozess verwendet (33).

In einer weiteren Studie wurde gezeigt, dass Lonoctocog alfa verstärkt an den von Willebrand Faktor bindet (34). Das trägt zur Verbesserung der pharmakokinetischen Eigenschaften des



Faktors bei und kann nicht nur zu einer längeren Wirksamkeit des Faktors im Blut führen, sondern auch das Risiko Hemmkörper auszubilden senken (34).

Die verlängerte Verfügbarkeit von Lonoctocog alfa im Blut führt dazu, dass der Talspiegel des Faktors, ohne den Faktorverbrauch zu erhöhen, ca. vier Tage über 1 % gehalten werden kann (35). Die Konzentration von > 1 % ist ausreichend, um den Patienten weitgehend vor spontanen und wiederholt auftretenden Blutungen zu schützen (6). Die länger anhaltende Wirksamkeit von Lonoctocog alfa bewirkt außerdem eine Reduzierung der notwendigen Injektionen. Gemäß der Fachinformation zu Lonoctocog alfa sind in einem prophylaktischen Behandlungsregime 2 - 3 Injektionen pro Woche vollkommen ausreichend (30). Aufgrund des lang anhaltenden Talspiegels von ca. vier Tagen ist zu erwarten, dass erwachsene Patienten wöchentlich vermehrt mit zwei Injektionen zurechtkommen werden (35).

In einer klinischen Studie zu Lonoctocog alfa wurde bei Erwachsenen, die eine prophylaktische Behandlung erhalten und wahlweise zwei- oder dreimal pro Woche Lonoctocog alfa verabreicht bekommen haben, kein Unterschied in den Blutungsraten festgestellt (Median der annualisierten Spontanblutungsrate (AsBR): 0,00) (36). Das zeigt, dass eine Prophylaxe mit zwei Injektionen pro Woche durchaus ausreichend ist, um spontane Blutungen zu vermeiden und, dass Lonoctocog alfa sich für die prophylaktische Dauertherapie eignet. Zusätzlich kann Lonoctocog alfa bei Operationen verabreicht werden. Aufgrund der länger anhaltenden Faktor VIII-Aktivität kann der Bedarf an Nachdosierungen möglicherweise reduziert und infolgedessen das Komplikationsrisiko bei Operationen von Hämophilie A-Patienten gesenkt werden. Ein zusätzlicher Vorteil des länger wirksamen Faktor VIII ist, dass geringe Abweichungen in der Compliance wie Dosierungsfehler oder Unregelmäßigkeiten im Behandlungsregime leichter kompensiert und ernste Konsequenzen vermieden werden können. Spontanblutungen, die aufgrund von unzureichender Compliance entstehen, könnten minimiert werden.

Darüber hinaus wurden die klinische Studien von Lonoctocog alfa so konzipiert, dass der Faktor VIII individuell, auf jeden einzelnen Patienten abgestimmt verabreicht werden kann, sowohl hinsichtlich der Dosierung als auch in Bezug auf die Injektionshäufigkeit (zwei- oder dreimal pro Woche). Der behandelnde Arzt hatte die Möglichkeit die Therapie patientenspezifisch zu gestalten (36). Das spiegelt die Behandlung der Hämophilie A im realen Leben wider und ermöglicht eine individuelle Anpassung an die klinische Situation des Patienten (3).

Lonoctocog alfa kann durch die genannten Eigenschaften dazu beitragen, die gegenwärtige Substitutionstherapie mit Faktor VIII-Präparaten - die Therapie der Wahl in der Hämophilie A - zu optimieren (siehe Abschnitt 3.2.2, 1. Absatz) und somit die Lebenssituation des Hämophilie A-Patienten zu verbessern.

### 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.*

Bei der Hämophilie A handelt es sich um eine angeborene Blutungsgerinnungsstörung. Der Auslöser für die Erkrankung ist eine verminderte oder fehlende Aktivität des Gerinnungsfaktors VIII im Blut (1). Basierend auf der endogenen Restaktivität von Faktor VIII wird die Hämophilie A in drei Schweregrade unterteilt: schwer, mittelschwer und mild (1).

#### **Inzidenz der Hämophilie A**

Die Hämophilie A ist in allen ethnischen Volksgruppen weltweit vertreten (4) und es wird angenommen, dass es keine populationsbezogenen Unterschiede in der Inzidenz gibt (37). Gemäß der WFH kommt die Hämophilie A mit einer Inzidenz von einer in 5.000 bis 10.000 Geburten von Jungen vor (38). Diese Angabe wurde auch durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in der Nutzenbewertung zu Turoctocog alfa und Simoctocog alfa als plausibel eingeschätzt (39, 40). In Bezug auf die Hemmkörperbildung können dagegen Unterschiede festgestellt werden, da Dunkelhäutige gegenüber Hellhäutigen ein erhöhtes Risiko haben, Hemmkörper gegen den verabreichten Faktor VIII zu entwickeln (41).

#### **Prävalenz der Hämophilie A**

Die Bestimmung der Prävalenz der Hämophilie A in Deutschland erfolgt analog der Nutzenbewertungen von Turoctocog alfa, Simoctocog alfa und Efmoroctocog alfa. Dort wurde für die Angaben zur Prävalenz die im Deutschen Hämophilieregister (DHR) gemeldeten substitutionsbedürftigen Hämophilie A-Patienten des Jahres 2010 herangezogen (39, 40, 42, 43), da im Vergleich zu den anderen dargestellten Jahren in diesem Jahr mit 92 % die meisten Zentren Patienten an das Register gemeldet haben (16). Es wurde angenommen, dass die Zentren, welche keine Meldungen eingereicht haben, sich nicht von den anderen Zentren unterscheiden und die ermittelte Patientenzahl von 3.400 auf 100 % hochgerechnet (39). Demnach ergibt sich für das Jahr 2010 insgesamt eine Patientenanzahl von 3.696 ( $3.400/92 \cdot 100 = 3.696$ ). Unter Berücksichtigung des männlichen Bevölkerungstands für das Jahr 2010 wurde eine Punktprävalenzrate von 9,21 je 100.000 männlicher Einwohner ermittelt ( $3.696/40.112.400 \cdot 100.000 = 9,21$ ; Tabelle 3-3) (39, 44). Diese Berechnungen wurden durch das IQWiG bereits in vorherigen Nutzenbewertungen anerkannt (39, 40, 43).

Zur Übersicht werden im Folgenden aktuellere Zahlen aus den Jahren 2014 und 2015 dargestellt. Aus Gründen der Transparenz und der besseren Vergleichbarkeit werden jedoch

für die nachfolgenden Berechnungen zur Zielpopulation und der Kosten, die Zahlen von 2010, die durch das IQWiG angegeben und als plausibel angenommen wurden, verwendet.

Die aktuellsten Daten zu den Patientenzahlen in der Hämophilie A liefert das DHR des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) für das Jahr 2015, in dem bisher 3.175 Patienten gemeldet wurden (45). Gemäß den Angaben des PEI sind die Meldungen für dieses Jahr noch nicht vollständig (45). Deshalb werden die Zahlen im weiteren Verlauf nicht berücksichtigt. Im Vergleich zu den Zahlen aus 2015 wurden für das Jahr 2014 3.901 Hämophilie A-Patienten gemeldet. Diese Angaben sind allerdings mit Unsicherheiten behaftet, da im Gegensatz zu den Zahlen aus dem Jahr 2010 keine Angaben zum Anteil der Zentren, die Patienten an das Register gemeldet haben, gemacht wurden. Alternativ berichtet die WFH im Annual Global Survey von 2015 von 3.768 und im Annual Global Survey von 2014 von 3.422 Hämophilie A-Patienten in Deutschland (46, 47). Unter Einbeziehung des Bevölkerungstands von 40.514.100 männlichen Einwohnern für das Jahr 2015 bzw. von 39.835.500 männlichen Einwohnern für das Jahr 2014 lassen sich für die unterschiedlichen Patientenzahlen und Jahre verschiedene Punktprävalenzraten je 100.000 männlicher Personen berechnen ( $3.901/39.835.500 \cdot 100.000 = 9,79$ ;  $3.422/39.835.500 \cdot 100.000 = 8,59$ ;  $3.768/40.514.100 = 9,30$ ; siehe Tabelle 3-3) (48, 49). Die Patientenzahlen sowie die daraus ermittelten Prävalenzraten aus den Jahren 2014 und 2015 weichen geringfügig von den Zahlen aus dem Jahr 2010 ab (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Angaben zur Prävalenz in Deutschland

| Hämophilie A-Patienten | Männliche Bevölkerung<br>(2010, 2014 und 2015) | Ermittelte Prävalenz<br>[je 100.000 der männlichen Bevölkerung] |
|------------------------|--|---|
| 3.696 <sup>a</sup>     | 40.112.400                                     | 9,21  |
| 3.901 <sup>b</sup>     | 39.835.500                                     | 9,79  |
| 3.422 <sup>c</sup>     | 39.835.500                                     | 8,59  |
| 3.768 <sup>d</sup>     | 40.514.100                                     | 9,30  |

a: Basierend auf den Angaben des IQWiG und des G-BA für das Jahr 2010 (39, 40, 43).  
b: Basierend auf den Angaben des PEI für das Jahr 2014 (45).  
c: Basierend auf den Angaben der WFH für das Jahr 2014 (46).  
d: Basierend auf den Angaben der WFH für das Jahr 2015 (47).

Quellen: Bevölkerungstand auf Grundlage früherer Zählungen für das Jahr 2011 (44) und auf Grundlage des Zensus 2011 für die Jahre 2014 und 2015 (48, 49).

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; PEI: Paul-Ehrlich-Institut; WFH: World Federation of Hemophilia

*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.*

In der Hämophilie A sind für die Prävalenz und Inzidenz in den kommenden fünf Jahren keine wesentlichen Veränderungen zu erwarten. Bereits in den vergangenen Jahren konnten bezüglich der Patientenzahlen keine wesentlichen Unterschiede festgestellt werden (2010: 3.696 Patienten, 2012: 3.706 Patienten, 2014: 3.901 Patienten) (42, 45). In der nachfolgenden Tabelle 3-4 wird dargestellt, welche Änderungen sich für die Patientenzahlen bis zum Jahr 2021 auf Basis der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes sowie unter Berücksichtigung der ermittelten Prävalenzrate von 9,21 je 100.000 männlicher Einwohner ergeben. Wie bereits für die Jahre 2010, 2012 und 2014 dargestellt, zeigen sich auch bis 2021 keine relevanten Unterschiede in der ermittelten Patientenzahl.

Für die Inzidenz wird, aufgrund des Ausmaßes der angebenen Spanne (1 in 5.000 - 10.000 Geburten von Jungen), von einer entsprechenden Berechnung abgesehen (38).

Tabelle 3-4: Entwicklung der Patientenzahlen bis 2021

| <b>Jahr</b> | <b>Männliche Bevölkerung</b> | <b>Prävalenz<sup>a</sup><br/>[je 100.000 der männlichen<br/>Bevölkerung]</b> | <b>Ermittelte Patientenzahl</b> |
|-------------|------------------------------|--|---------------------------------|
| 2010        | 40.112.400                   | 9,21   | 3.696                           |
| 2015        | 40.514.100                   | 9,21   | 3.733                           |
| 2016        | 40.058.000 - 40.118.000      | 9,21   | 3.691 - 3.696                   |
| 2017        | 40.126.000 - 40.246.000      | 9,21   | 3.697 - 3.708                   |
| 2018        | 40.159.000 - 40.340.000      | 9,21   | 3.700 - 3.717                   |
| 2019        | 40.158.000 - 40.399.000      | 9,21   | 3.700 - 3.722                   |
| 2020        | 40.125.000 - 40.423.000      | 9,21   | 3.697 - 3.724                   |
| 2021        | 40.056.000 - 40.413.000      | 9,21   | 3.690 - 3.723                   |

a: Prävalenzrate basiert auf den Angaben des IQWiG und des G-BA für das Jahr 2010 (39).  
 Quellen: Bevölkerungstand auf Grundlage früherer Zählungen, auf Grundlage des Zensus 2011 sowie den Ergebnissen der 13. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (44, 49, 50).  
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

### 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   | 3.696 <sup>a</sup> - 4.147 <sup>b</sup>  | 3.192 - 3.584 <sup>c</sup>   |
| <p>a: Basierend auf den Angaben des IQWiG und des G-BA für das Jahr 2010 (39).<br/> b: Die obere Grenze der Spanne wurde ermittelt, indem die obere Grenze der Spanne der GKV-Patienten (3.584) auf 100 % zurückgerechnet wurde (<math>3.584/86,41 \cdot 100 = 4.147</math>).<br/> c: Gemäß Morbi-RSA aus den Festlegungen für das Ausgleichsjahr 2014 (51).<br/> G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; Morbi-RSA: morbiditätsadjustierter Risikostrukturausgleich</p> |  |  |

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.

Die folgende Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ist analog zu den Nutzenbewertungen des IQWiG von Turoctocog alfa, Simoctocog alfa und Efmoroctocog alfa und wurde dort vom IQWiG als plausibel angenommen (39, 40, 43).

Basierend auf den genannten Nutzenbewertungen wurde vom IQWiG in der gesamten deutschen Bevölkerung ein Anteil der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) von 86,41 % angenommen und für die weitere Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation empfohlen (52). Der prozentuale GKV-Anteil von 86,41 % beruht auf dem Bevölkerungsstand in Deutschland von 80.585.700 aus dem Jahr 2013

(Stichtag 30.06.2013) und den Angaben zur Anzahl der GKV-Versicherten von 69.637.000 aus dem Jahr 2011 ( $69.637.000/80.585.700 \cdot 100 = 86,41 \%$ ) (53, 54). Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation liegt somit bei 3.192 (39) (Tabelle 3-5).

Zusätzlich werden die Zahlen der GKV-Patienten aus dem morbiditätsadjustierten Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA) aus den Festlegungen für das Ausgleichsjahr 2014 berücksichtigt (51). Die ermittelten Patientenzahlen beruhen auf Daten von 2010/2011 und wurden durch das IQWiG als obere Grenze einer Spanne angenommen (39). Die Anzahl von 3.584 Patienten ergibt sich aus der Summe der Hämophilen mit Dauer- und Bedarfsmedikation (1.944 bzw. 2.292) und unter der Berücksichtigung, dass 15,4 % dieser Patienten an Hämophilie B leiden ( $(1.944 + 2.292)/100 \cdot 84,6 = 3.584$ ) (42, 51). Dieser Anteil wurde anhand der für das Jahr 2010 im DHR gemeldeten Patienten mit Hämophilie A ( $n = 3.400$ ) bzw. Hämophilie B ( $n = 620$ ) ermittelt ( $3.400/4.020 \cdot 100 = 84,6$ ;  $620/4.020 \cdot 100 = 15,4$ ) (42).

Die Spanne der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wird im Folgenden aus der Zahl des DHR von 2010 (3.192; untere Grenze) (42, 53) und der Zahl des Morbi-RSA (3.584; obere Grenze) (51) zusammengesetzt. Diese Zusammensetzung der Spanne wurde bereits in vorherigen Nutzenbewertungen vom IQWiG angenommen (39, 40, 43).

Obwohl es sich um unterschiedliche Quellen handelt, wird davon ausgegangen, dass es sich beim DHR und Morbi-RSA um dieselbe Population an substitutionspflichtigen Hämophilie A-Patienten handelt. Dem DHR werden ausschließlich Patienten, die eine Therapie mit einem Faktor VIII-Präparat erhalten, gemeldet. Für den Einschluss in die Patientenzahlen des Morbi-RSA werden bei Erwachsenen mindestens zehn Behandlungstage mit einem Faktor VIII-Präparat vorausgesetzt (51). Demzufolge sind die Angaben des Morbi-RSA mit Unsicherheiten behaftet und die Anzahl der Hämophilie A-Patienten wird im Vergleich zum DHR möglicherweise unterschätzt.

Auf der Basis der ermittelten Spanne der GKV-Patienten in der Zielpopulation von 3.192 - 3.584 wurde, gemäß der Nutzenbewertung von Turoctocog alfa unter Berücksichtigung des Altersaufbruches (55) und dem prozentualen Anteil der unterschiedlichen Schweregrade in der Hämophilie A für das Jahr 2010 (45), eine Unterteilung nach Alter und Krankheitsschwere vorgenommen (Tabelle 3-6) (39). Diese Einteilung erfolgte, da sich die Dosierung an Faktor VIII-Konzentraten sowohl innerhalb der verschiedenen Schweregrade als auch bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen unterscheiden kann (3).

Tabelle 3-6: Patientenzahlen der Hämophilie A nach Alter und Schweregrad

|                       | Schweregrade            |               |
|-----------------------|-------------------------|---------------|
|                       | leicht und mittelschwer | schwer        |
| Erwachsene            | 982 - 1.103             | 1.665 - 1.870 |
| 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 DHR. Patienten mit Hemmkörpern wurden gleichmäßig auf die Schweregradgruppen verteilt. Anteil der GKV-Patienten: 86,41 % (52). Datenbasis für den Altersaufbruch: Bevölkerungsstand 2010 (55). Angaben gemäß Nutzenbewertung von Turoctocog alfa (39).  
DHR: Deutsche Hämophilieregister; GKV: gesetzliche Krankenversicherung

### 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 |
|--|--|--------------------------|---------------------------------|
| Lonococog alfa   | Zielpopulation   | nicht quantifizierbar    | 3.192 - 3.584                   |

GKV: gesetzliche Krankenversicherung

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.

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen und die GKV-Zielpopulation sind identisch, da der Zusatznutzen für die gesamte, in diesem Anwendungsgebiet mit Lonococog alfa behandelte Patientenpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant ist.

Die Herleitung der Patientenzahl wurde bereits in Abschnitt 3.2.4 detailliert beschrieben. Dafür wurden die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz für Patienten mit Hämophilie A in Abschnitt 3.2.3 berücksichtigt.

### 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.*

Für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 wurden relevante Publikationen mittels einer händischen Literaturrecherche in der Datenbank Pubmed (07.12.2016) identifiziert sowie CSL Behring interne Literatur herangezogen.

Die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz basieren auf den Angaben des DHR und der WFH. Um die GKV-Zielpopulation zu identifizieren, wurden die Angaben des DHR und des Morbi-RSA sowie bereits veröffentlichte Nutzenbewertungen des IQWiG herangezogen (39, 40, 42, 43, 51).



### 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 3.2.6 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. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(1):e1-47.
2. Tallen G. Hämophilie A und B. *Kinderblutkrankheiten.de: Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie*; 2014.
3. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten 4. überarbeitete und aktualisierte Auflage. 2014.
4. Bolton-Maggs PHB, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *The Lancet*. 2003;361(9371):1801-1809.
5. Olivieri M, Bidlingmaier C, Kurnik K. Plasmatische Hämostasestörungen. 2014:483-490.
6. Oldenburg J, Barthels M. Angeborene Koagulopathien am Beispiel der Hämophilie A und B, Hemmkörperhämophilie. *Hämostaseologie*. 2008;28:335-347.
7. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSS J*. 2010;6(1):37-42.
8. Berger K, Schramm W. Gesundheitsökonomische Aspekte: Der Einsatz von Gerinnungsfaktoren in der Hämophilie-Therapie. *Pharmazie in unserer Zeit*. 2006;35(1):66-73.
9. Meili EO. Ausgeprägte Blutungsneigungen - Angeborener Mangel an Gerinnungsfaktor und erworbene Inhibitoren. *Hämostaseologie*. 2004;24:221-233.
10. Oldenburg J, Schröder J, Graw J, Ivaskevicius V, Brackmann HH, Schramm W, et al. Bedeutung der Mutationsdiagnostik bei Patienten mit Hämophilie A. *Hämostaseologie*. 2003;23(1):6-12.
11. Mannhalter C. Molekularbiologie und Hämostase. *Hämostaseologie*. 2008;28(5):272-288.
12. Seifried E, Müller MM, Miesbach W, Oldenburg J. Angeborene plasmatische Gerinnungsstörungen einschließlich von-Willebrand-Syndrom. 0000:343-359.
13. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriends AH, Ploos van Amstel HK, van der Bom JG, van Diemen-Homan JE, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood*. 2006;108(1):52-56.
14. Forth W, Henschler D, Rummel W. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 8 ed: Urban & Fischer Verlag; 2001.

15. White GC, 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J, et al. Definitions in Hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85(3):560.
16. Hesse J, Haschberger B, Heiden M, Seitz R, Schramm W. Neue Daten aus dem Deutschen Hämophileregister. *Hämostaseologie.* 2013;33 (Suppl 1):15-21.
17. Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *Br J Haematol.* 2007;140(4):378-384.
18. Buchanan GR. Factor concentrate prophylaxis for neonates with hemophilia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1999;21(4):254-256.
19. Hoots WK. Emergency Care Issues in Hemophilia. World Federation of Hemophilia (WFH); 2007.
20. de Oliveira Manoel AL, Goffi A, Zampieri FG, Turkel-Parrella D, Duggal A, Marotta TR, et al. The critical care management of spontaneous intracranial hemorrhage: a contemporary review. *Crit Care.* 2016;20:272.
21. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res.* 2010;67(1):1-8.
22. Khleif AA, Rodriguez N, Brown D, Escobar MA. Multiple Comorbid Conditions among Middle-Aged and Elderly Hemophilia Patients: Prevalence Estimates and Implications for Future Care. *J Aging Res.* 2011;2011:985703.
23. Franchini M. The modern treatment of haemophilia: a narrative review. *Blood Transfus.* 2013;11(2):178-182.
24. Lusher JM. Hemophilia: From Plasma to Recombinant Factors. In: American Society of Hematology, editor. *50 Years in Hematology: Research That Revolutionized Patient Care* 2008. p. 25-27.
25. Reininger AJ, Chehadeh HE. The principles of PK-tailored prophylaxis. *Hämostaseologie.* 2013;33 (Suppl 1):32–35.
26. Bauer KA. Current challenges in the management of hemophilia. *Am J Manag Care.* 2015;21(6 Suppl):S112-122.
27. Mannucci PM, Franchini M. Present and future challenges in the treatment of haemophilia: a clinician's perspective. *Blood Transfus.* 2013;11 Suppl 4:s77-81.
28. Santagostino E, Mancuso ME. Venous access in haemophilic children: choice and management. *Haemophilia.* 2010;16 Suppl 1:20-24.
29. Schramm W, Rieger A. Morbidity and mortality of haemophilia patients in Germany. *Hämostaseologie.* 2013;33((Suppl 1)):S5-S9.

30. CSL Behring GmbH. Fachinformation AFSTYLA 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E./ 1500 I.E./ 2000 I.E./ 2500 I.E./ 3000 I.E. (Stand: Januar 2017). 2017.
31. Saxena K. Barriers and perceived limitations to early treatment of hemophilia. *J Blood Med.* 2013;4:49-56.
32. Furlan R, Krishnan S, Vietri J. Patient and parent preferences for characteristics of prophylactic treatment in hemophilia. *Patient Prefer Adherence.* 2015;9:1687-1694.
33. Zollner SB, Raquet E, Muller-Cohrs J, Metzner HJ, Weimer T, Pragst I, et al. Preclinical efficacy and safety of rVIII-SingleChain (CSL627), a novel recombinant single-chain factor VIII. *Thromb Res.* 2013;132(2):280-287.
34. Zollner S, Raquet E, Claar P, Müller-Cohrs J, Metzner HJ, Weimer T, et al. Non-clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of rVIII-SingleChain, a novel recombinant single-chain factor VIII. *Thromb Res.* 2014;134(1):125-131.
35. Klamroth R, Simpson M, von Depka-Prondzinski M, Gill JC, Morfini M, Powell JS, et al. Comparative pharmacokinetics of rVIII-SingleChain and octocog alfa (Advate®) in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia.* 2016.
36. Mahlangu J, Kuliczowski K, Karim FA, Stasyshyn O, Kosinova MV, Lepatan LM, et al. Efficacy and safety of rVIII-SingleChain: results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A. *Blood.* 2016;128(5):630-637.
37. 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.* 2010;16(1):20-32.
38. Hemophilia of Georgia. Protocols for the Treatment of Hemophilia and von Willebrand Disease. 2008.
39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Turoctocog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2014.
40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Simoctocog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2015.
41. Gunasekera D, Ettinger RA, Nakaya Fletcher S, James EA, Liu M, Barrett JC, et al. Factor VIII gene variants and inhibitor risk in African American hemophilia A patients. *Blood.* 2015;126(7):895-904.
42. Deutsche Hämophileregister (DHR). Protokoll der 15. Sitzung des DHR-Ausschusses vom 17.02.2016. 2016.
43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Efmoroctocog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2016.

44. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand auf Grundlage früherer Zählungen. 2016; 07.12.2016;  
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungssstand/Tabellen/GeschlechtStaatsangehoerigkeit.html>.
45. Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Angaben zu Personen mit angeborenen Hämostasestörungen der Jahre 2008 bis 2015 (02.12.2016). 2016; 24.01.2017;  
[http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/dhr-deutsches-haemophileregister/deutsches-haemophileregister-dhr-tabellen-abbildungen-tfg21-2008-2015.zip?\\_\\_blob=publicationFile&v=9](http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/dhr-deutsches-haemophileregister/deutsches-haemophileregister-dhr-tabellen-abbildungen-tfg21-2008-2015.zip?__blob=publicationFile&v=9).
46. World Federation of Hemophilia (WFH). Report on Annual Global Survey 2014. 2015.
47. World Federation of Hemophilia (WFH). Report on Annual Global Survey 2015. 2016.
48. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 - Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit für das Jahr 2014. 2016; 07.12.2016;  
[https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungssstand/Tabellen/Zensus\\_Geschlecht\\_Staatsangehoerigkeit.html](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungssstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html).
49. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 - Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit für das Jahr 2015. 2016; 07.12.2016;  
[https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungssstand/Tabellen/Zensus\\_Geschlecht\\_Staatsangehoerigkeit.html](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungssstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html).
50. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Vorausberechneter Bevölkerungsstand für die Jahre 2016-2021. 2016.
51. Bundesversicherungsamt. Erläuterungen zur Festlegung von Morbiditätsgruppen, Zuordnungsalgorithmus, Regressionsverfahren und Berechnungsverfahren für das Ausgleichsjahr 2014. 2013.
52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Anzahl der GKV-Patienten mit Hämophilie A (E-Mail-Anfrage an das IQWiG). 2016.
53. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. 2015.
54. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 - Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit für das Jahr 2013. 2016; 07.12.2016;  
[https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungssstand/Tabellen/Zensus\\_Geschlecht\\_Staatsangehoerigkeit.html](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungssstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html).
55. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung und Erwerbstätigkeit, Bevölkerungsfortschreibung 2010. 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, sodass daraus in Tabelle 3-16 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-8 bis Tabelle 3-16 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.*

Die Patientenpopulation mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen und die Zielpopulation sind identisch, da der Zusatznutzen für die gesamte, in diesem Anwendungsgebiet mit Lonococog alfa behandelte Patientenpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant ist. Deshalb gelten die in Tabelle 3-8 beschriebenen Angaben zum Behandlungsmodus und -dauer für die gesamte beschriebene Patientenpopulation.

In der Behandlung der Hämophilie A werden zwei unterschiedliche Therapieregime angewendet. Die Bedarfsbehandlung für Hämophilie A-Patienten mit milder bis

mittelschwerem Schweregrad ist individuell verschieden. Daher wird im Folgenden bei den Angaben zum Behandlungsmodus und -dauer nur die prophylaktische Therapieform bei schweren Hämophilie A-Patienten berücksichtigt und der Kostenberechnung zugrunde gelegt (1).

Für die Wirkstoffklasse Octocog alfa und die Gruppe der humanplasmatischen Präparate wird jeweils das wirtschaftlichste Produkt im Gesamtüberblick dargestellt. Bei Octocog alfa handelt es sich dabei um Iblis<sup>®</sup>, bei den humanplasmatischen Präparaten um Optivate<sup>®</sup>. In beiden Produktklassen sind noch weitere Arzneimittel verfügbar (Advate; Kogenate Bayer; Helixate<sup>®</sup> NexGen; Recombinate Antihämophilie Faktor und Kovaltry<sup>®</sup> bzw. Beriate<sup>®</sup>; Faktor VIII SDH Intersero; Fanhdi<sup>®</sup>; Haemoctin<sup>®</sup> SDH; Octanate; Haemate<sup>®</sup> P; Immunate; Voncento und Wilate).

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)<sup>a</sup>

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie) | Bezeichnung der<br>Population bzw.<br>Patientengruppe        | Behandlungsmodus <sup>b</sup>           | Anzahl<br>Behandlungen<br>pro Patient<br>pro Jahr (ggf.<br>Spanne) | Behandlungs-<br>dauer je<br>Behandlung in<br>Tagen (ggf.<br>Spanne) |
|---|--|---|--|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>  |  |   |  |   |
| Lonococog alfa<br>(AFSTYLA)   | Erwachsene<br>12 - < 18 Jahre<br>6 - < 12 Jahre<br>< 6 Jahre | 2 - 3 x wöchentlich                     | kontinuierlich   | 1   |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>   |  |   |  |   |
| <b>Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII</b>  |  |   |  |   |
| Octocog alfa<br>(z. B. Iblis <sup>®</sup> ) <sup>c</sup>  | Erwachsene<br>12 - < 18 Jahre                                | 2 - 3 x wöchentlich                     | kontinuierlich   | 1   |
|   | 6 - < 12 Jahre<br>< 6 Jahre                                  | 2 - 3 x wöchentlich<br>oder alle 2 Tage | kontinuierlich   | 1   |
| Moroctocog alfa<br>(ReFacto AF <sup>®</sup> )   | Erwachsene<br>12 - < 18 Jahre<br>6 - < 12 Jahre<br>< 6 Jahre | alle 2 - 3 Tage                         | kontinuierlich   | 1   |
| Turoctocog alfa<br>(NovoEight <sup>®</sup> )  | Erwachsene<br>12 - < 18 Jahre<br>6 - < 12 Jahre<br>< 6 Jahre | alle 2 Tage oder 3 x<br>wöchentlich     | kontinuierlich   | 1   |
| Simococog alfa<br>(Nuwiq)   | Erwachsene<br>12 - < 18 Jahre<br>6 - < 12 Jahre<br>< 6 Jahre | alle 2 - 3 Tage                         | kontinuierlich   | 1   |

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie)  | Bezeichnung der<br>Population bzw.<br>Patientengruppe            | Behandlungsmodus <sup>b</sup>                    | Anzahl<br>Behandlungen<br>pro Patient<br>pro Jahr (ggf.<br>Spanne) | Behandlungs-<br>dauer je<br>Behandlung in<br>Tagen (ggf.<br>Spanne) |
|--|--|--|--|---|
| Efmoroctocog alfa<br>(Elocta <sup>®</sup> )  | Erwachsene<br>12 - < 18 Jahre<br>6 - < 12 Jahre<br>< 6 Jahre     | alle 3 - 5 Tage                                  | kontinuierlich   | 1   |
| <b>Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII</b>   |  |  |  |   |
| humanplasmatische<br>Präparate<br>(z. B. Optivate <sup>®</sup> ) <sup>d</sup>  | Erwachsene<br>12 - < 18 Jahre<br>6 - < 12 Jahre<br><br>< 6 Jahre | alle 2 - 3 Tage<br><br>bis zu 3 x<br>wöchentlich | kontinuierlich   | 1<br><br>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>a: Die Bedarfsbehandlung für Hämophilie A-Patienten mit leichten bis mittelschweren Schweregrad ist individuell verschieden und wird daher nicht berücksichtigt. Es wird nur der Behandlungsmodus für das prophylaktische Therapieregime bei schweren Hämophilie A-Patienten dargestellt und der Kostenberechnung zugrunde gelegt (1).</p> <p>b: Bei jüngeren Patienten können patientenindividuell kürzere Dosierungsintervalle erforderlich sein.</p> <p>c: Beispielhaft wird für den Wirkstoff Octocog alfa das Präparat Iblias<sup>®</sup> angezeigt, 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>d: Beispielhaft wird für die humanplasmatischen Präparate das Präparat Optivate<sup>®</sup> angezeigt, welches im Gesamtüberblick das wirtschaftlichste Produkt dieser Produktklasse darstellt. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar (Beriate<sup>®</sup>; Faktor VIII SDH Intersero; Fanhdi<sup>®</sup>; Haemocin<sup>®</sup> SDH; Octanate; Haemate<sup>®</sup> P; Immunate; Voncento und Wilate).</p> <p>bzw.: beziehungsweise; ggf.: gegebenenfalls; z. B.: zum Beispiel</p> |  |  |  |   |

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

Die Bezeichnung der Population bzw. der Patientengruppe in Tabelle 3-8 bezieht sich auf die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Zielpopulation und deren Einteilung in Altersgruppen (< 6 Jahre, 6 - < 12 Jahre, 12 - < 18 Jahre und Erwachsene). Die Unterteilung wurde vorgenommen, da der Behandlungsmodus und die Dosierung bei Erwachsenen und Kindern unterschiedlich sein kann (2-8).

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Lonoctocog alfa und den aufgeführten zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (2-8).

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.

Die Patientenpopulation mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen und die Zielpopulation sind identisch, da der Zusatznutzen für die gesamte, in diesem Anwendungsgebiet mit Lonococog alfa behandelte Patientenpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant ist. Deshalb gelten die in Tabelle 3-9 beschriebenen Angaben zum Behandlungsmodus und -tagen für die gesamte beschriebene Patientenpopulation.

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

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie) | Bezeichnung der<br>Population bzw.<br>Patientengruppe        | Behandlungsmodus <sup>a</sup>           | Behandlungstage pro<br>Patient pro Jahr<br>(ggf. Spanne) <sup>b</sup> |
|---|--|---|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>  |  |   |   |
| Lonococog alfa<br>(AFSTYLA)   | Erwachsene<br>12 - < 18 Jahre<br>6 - < 12 Jahre<br>< 6 Jahre | 2 - 3 x wöchentlich                     | 104 - 156   |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>   |  |   |   |
| <b>Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII</b>  |  |   |   |
| Octocog alfa<br>(z. B. Iblis <sup>®</sup> ) <sup>c</sup>  | Erwachsene<br>12 - < 18 Jahre                                | 2 - 3 x wöchentlich                     | 104 - 156   |
|   | 6 - < 12 Jahre<br>< 6 Jahre                                  | 2 - 3 x wöchentlich<br>oder alle 2 Tage | 104 - 183 <sup>d</sup>  |
| Moroctocog alfa<br>(ReFacto AF <sup>®</sup> )   | Erwachsene<br>12 - < 18 Jahre<br>6 - < 12 Jahre<br>< 6 Jahre | alle 2 - 3 Tage                         | 122 - 183   |
| Turoctocog alfa<br>(NovoEight <sup>®</sup> )  | Erwachsene<br>12 - < 18 Jahre<br>6 - < 12 Jahre<br>< 6 Jahre | alle 2 Tage oder 3 x<br>wöchentlich     | 156 - 183 <sup>d</sup>  |
| Simococog alfa<br>(Nuwiq)   | Erwachsene<br>12 - < 18 Jahre<br>6 - < 12 Jahre<br>< 6 Jahre | alle 2 - 3 Tage                         | 122 - 183   |



| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie)  | Bezeichnung der<br>Population bzw.<br>Patientengruppe        | Behandlungsmodus <sup>a</sup>                 | Behandlungstage pro<br>Patient pro Jahr<br>(ggf. Spanne) <sup>b</sup> |
|--|--|---|---|
| Efmoroctocog alfa<br>(Elocta <sup>®</sup> )  | Erwachsene<br>12 - < 18 Jahre<br>6 - < 12 Jahre<br>< 6 Jahre | alle 3 - 5 Tage                               | 73 - 122  |
| <b>Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII</b>   |  |   |   |
| humanplasmatische<br>Präparate<br>(z. B. Optivate <sup>®</sup> ) <sup>e</sup>  | Erwachsene<br>12 - < 18 Jahre<br>6 - < 12 Jahre<br>< 6 Jahre | alle 2 - 3 Tage<br><br>bis zu 3 x wöchentlich | 122 - 183<br><br>156  |
| <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>a: Die Bedarfsbehandlung für Hämophilie A-Patienten mit leichten bis mittelschweren Schweregrad ist individuell verschieden und wird daher nicht berücksichtigt. Es wird nur der Behandlungsmodus für das prophylaktische Therapieregime bei schweren Hämophilie A-Patienten dargestellt und der Kostenberechnung zugrunde gelegt. Bei jüngeren Patienten können patientenindividuell kürzere Dosierungsintervalle erforderlich sein (1).</p> <p>b: Die Behandlungstage pro Jahr ergeben sich aus dem Behandlungsmodus des jeweiligen Präparates und ausgehend von einer kontinuierlichen Therapie (365 Tage bzw. 52 Wochen im Jahr; siehe auch Abschnitt 3.3.2).</p> <p>c: Beispielhaft wird für den Wirkstoff Octocog alfa das Präparat Iblis<sup>®</sup> angezeigt, 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>d: Es wurde das Dosierungsschema mit der größeren Verbrauchsspanne verwendet, da der Verbrauch bei Anwendung des anderen Dosierungsschemas innerhalb der errechneten Verbrauchsspanne liegt.</p> <p>e: Beispielhaft wird für die humanplasmatischen Präparate das Präparat Optivate<sup>®</sup> angezeigt, welches im Gesamtüberblick das wirtschaftlichste Produkt dieser Produktklasse darstellt. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar (Beriate<sup>®</sup>; Faktor VIII SDH Intersero; Fanhdi<sup>®</sup>; Haemoctin<sup>®</sup> SDH; Octanate; Haemate<sup>®</sup> P; Immunate; Voncento und Wilate).</p> <p>bzw.: beziehungsweise; ggf.: gegebenenfalls; z. B.: zum Beispiel</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 zugrunde liegende 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)<sup>a</sup>

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)                  | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>b</sup> | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) <sup>c</sup><br>[I.E.] | Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)<br>(DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) <sup>d</sup><br>[Durchstechflaschen nach wirtschaftlichster Stückelung] |
|---|---|---|---|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>  |   |   |   |   |
| Lonococog alfa<br>(AFSTYLA)<br>20 - 50 I.E./kg KG<br>2 - 3 x wöchentlich                                | Erwachsene                                      | 104 - 156   | 1.686 - 4.215   | 208 - 468   |
|   | 12 - < 18 Jahre                                 |   | 1.234 - 3.085   | 208 - 312   |
| 30 - 50 I.E./kg KG<br>2 - 3 x wöchentlich   | 6 - < 12 Jahre                                  | 104 - 156   | 972 - 1.620   | 104 - 312   |
|   | < 6 Jahre                                       |   | 450 - 750   | 104 - 312   |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>   |   |   |   |   |
| <b>Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII</b>  |   |   |   |   |
| Octocog alfa<br>(z. B. Iblitas <sup>®</sup> ) <sup>e</sup><br>20 - 40 I.E./kg KG<br>2 - 3 x wöchentlich | Erwachsene                                      | 104 - 156   | 1.686 - 3.372   | 312 <sup>g</sup>  |
|   | 12 - < 18 Jahre                                 |   | 1.234 - 2.468   | 208 - 312   |
| 20 - 50 I.E./kg KG<br>2 - 3 x wöchentlich<br>oder alle 2 Tage   | 6 - < 12 Jahre                                  | 104 - 183 <sup>f</sup>  | 648 - 1.620   | 208 - 549   |
|   | < 6 Jahre                                       |   | 300 - 750   | 104 - 366   |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)                                 | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>b</sup> | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) <sup>c</sup> [I.E.] | Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) <sup>d</sup> [Durchstechflaschen nach wirtschaftlichster Stückelung] |
|--|---|---|--|---|
| Moroctocog alfa<br>(ReFacto AF <sup>®</sup> )<br>20 - 40 I.E./kg KG<br>alle 2 - 3 Tage                                 | Erwachsene                                      | 122 - 183   | 1.686 - 3.372  | 366 <sup>g</sup>  |
|  | 12 - < 18 Jahre                                 |   | 1.234 - 2.468  | 244 - 366   |
|  | 6 - < 12 Jahre                                  |   | 648 - 1.296  | 244 - 366   |
|  | < 6 Jahre                                       |   | 300 - 600  | 122 - 366   |
| Turoctocog alfa<br>(NovoEight <sup>®</sup> )<br>20 - 50 I.E./kg KG<br>alle 2 Tage oder 3 x<br>wöchentlich              | Erwachsene                                      | 156 - 183 <sup>f</sup>  | 1.686 - 4.215  | 312 - 549   |
|  | 12 - < 18 Jahre                                 |   | 1.234 - 3.085  | 312 - 366   |
|  | 6 - < 12 Jahre                                  | 156 - 183   | 810 - 1.944  | 156 - 183   |
|  | < 6 Jahre                                       |   | 375 - 900  | 156 - 183   |
| Simioctocog alfa<br>(Nuwiq)<br>20 - 40 I.E./kg KG<br>alle 2 - 3 Tage   | Erwachsene                                      | 122 - 183   | 1.686 - 3.372  | 366 - 549   |
|  | 12 - < 18 Jahre                                 |   | 1.234 - 2.468  | 244 - 366   |
|  | 6 - < 12 Jahre                                  |   | 648 - 1.296  | 244 - 366   |
|  | < 6 Jahre                                       |   | 300 - 600  | 122 - 366   |
| Efmoroctocog alfa<br>(Elocta <sup>®</sup> )<br>25 - 65 I.E./kg KG<br>alle 3 - 5 Tage                                   | Erwachsene                                      | 73 - 122  | 2.107,5 - 5.479,5                                    | 146 - 366   |
|  | 12 - < 18 Jahre                                 |   | 1.542,5 - 4.010,5                                    | 146 - 366   |
|  | 6 - < 12 Jahre                                  |   | 810 - 2.106  | 73 - 244  |
|  | < 6 Jahre                                       |   | 375 - 975  | 73 - 122  |
| <b>Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII</b>   |   |   |  |   |
| Humanplasmatische<br>Präparate<br>(z. B. Optivate <sup>®</sup> ) <sup>h</sup><br>20 - 40 I.E./kg KG<br>alle 2 - 3 Tage | Erwachsene                                      | 122 - 183   | 1.686 - 3.372  | 366 - 732   |
|  | 12 - < 18 Jahre                                 |   | 1.234 - 2.468  | 244 - 549   |
|  | 6 - < 12 Jahre                                  |   | 648 - 1.296  | 244 - 366   |
|  | < 6 Jahre                                       |   | 156  | 156 <sup>g</sup>  |
| 17 - 30 I.E./kg KG<br>bis zu 3 x wöchentlich   |   |   | 255 - 450  |   |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)  | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>b</sup> | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) <sup>c</sup><br>[I.E.] | Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)<br>(DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) <sup>d</sup><br>[Durchstechflaschen nach wirtschaftlichster Stückelung] |
|---|---|---|---|---|
| <p>a: Die Bedarfsbehandlung für Hämophilie A-Patienten mit leichten bis mittelschweren Schweregrad ist individuell verschieden und wird daher nicht berücksichtigt. Es wird nur der Behandlungsmodus für das prophylaktische Therapieregime bei schweren Hämophilie A-Patienten dargestellt und der Kostenberechnung zugrunde gelegt (1).</p> <p>b: Bei jüngeren Patienten können patientenindividuell kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen notwendig sein.</p> <p>c: Der Verbrauch wird in I.E. angeben und berechnet sich aus dem durchschnittlichen Körpergewicht für das männliche Geschlecht (Erwachsene: 84,3 kg; 12 - &lt; 18 Jährige: 61,7 kg; 6 - &lt; 12 Jährige: 32,4 kg und Kinder &lt; 6 Jahre: 15 kg (9)) und der Dosierungsempfehlung des jeweiligen Präparates (in I.E./kg KG).</p> <p>d: Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wird angegeben als Anzahl der verbrauchten Durchstechflaschen nach wirtschaftlichster Stückelung.</p> <p>e: Beispielhaft wird für den Wirkstoff Octocog alfa aufgrund der wirtschaftlichsten Verabreichung das Präparat Iblias<sup>®</sup> angezeigt, 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>f: Es wurde das Dosierungsschema mit der größeren Verbrauchsspanne verwendet, da der Verbrauch bei Anwendung des anderen Dosierungsschemas innerhalb der errechneten Verbrauchsspanne liegt.</p> <p>g: Es ist keine Spanne dargestellt, da die obere und untere Grenze der Spanne identisch sind.</p> <p>h: Beispielhaft wird für die humanplasmatischen Präparate das Präparat Optivate<sup>®</sup> angezeigt, welches im Gesamtüberblick das wirtschaftlichste Produkt dieser Produktklasse darstellt. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar (Beriate<sup>®</sup>; Faktor VIII SDH Intersero; Fanhdi<sup>®</sup>; Haemoctin<sup>®</sup> SDH; Octanate; Haemate<sup>®</sup> P; Immunate; Voncento und Wilate).</p> <p>bzw.: beziehungsweise; DDD: Defined Daily Dose; ggf.: gegebenenfalls; I.E: Internationale Einheit; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; z. B.: zum Beispiel</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).*

Bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Hämophilie A richtet sich der Verbrauch an Faktor VIII-Konzentraten nach dem jeweiligen Bedarf und ist individuell verschieden. Aus diesem Grund kann der Verbrauch der patientenindividuellen Bedarfstherapie nicht bestimmt werden und es wird nur der theoretische Verbrauch pro Gabe und Jahr bei Patienten mit schwerer Hämophilie A und prophylaktischem Behandlungsmodus dargestellt (1).

### **Herleitung Verbrauch pro Gabe**

Der Verbrauch pro Gabe bzw. Injektion wird in I.E. angegeben und berechnet sich aus der Dosierung pro Injektion (in I.E./kg KG) gemäß der jeweiligen Fachinformation und dem durchschnittlichen Körpergewicht der männlichen Bevölkerung für die relevante Altersgruppe (< 6 Jahre, 6 - < 12 Jahre, 12 - < 18 Jahre und Erwachsene). Für das Körpergewicht wird das durchschnittliche Gewicht (gerundet auf eine Nachkommastelle) gemäß des Mikrozensus von 2013 herangezogen: Erwachsene: 84,3 kg; 12 - < 18 Jährige: 61,7 kg; 6 - < 12 Jährige: 32,4 kg und Kinder < 6 Jahre: 15,0 kg (9). Die Berechnungen des Verbrauchs basieren auf den gerundeten Zahlen.

Beispielsweise wird für Lonoctocog alfa für Erwachsene eine Dosierung von 20 - 50 I.E./kg KG bei einem Behandlungsmodus von zwei bis dreimal wöchentlich empfohlen (2). Demnach ergibt sich für einen Erwachsenen mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 84,3 kg und der Dosierungsspanne von 20 - 50 I.E./kg KG ein Verbrauch/Injektion von 1.686 - 4.215 I.E. ( $84,3 \cdot 20 = 1.686$  bzw.  $84,3 \cdot 50 = 4.215$ ).

### **Herleitung Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient**

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wird angegeben als Anzahl der verbrauchten Durchstechflaschen nach wirtschaftlichster Stückelung. Jedes Faktor VIII-Konzentrat wird standardmäßig als Injektionslösung in Durchstechflaschen mit unterschiedlichen I.E. vertrieben (z. B. Lonoctocog alfa mit Durchstechflaschen à 250, 500, 1.000, 1.500, 2.000 und 3.000 I.E.) (2). Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient berechnet sich aus der Anzahl der Behandlungstage des Patienten pro Jahr und der Anzahl der Durchstechflaschen pro Behandlung (siehe Tabelle 3-11).

Die Behandlungstage pro Jahr lassen sich ausgehend von einer kontinuierlichen Therapie (365 Tage bzw. 52 Wochen im Jahr) berechnen. Beispielsweise ergibt sich für Lonoctocog alfa bei einem Behandlungsmodus von zwei bis dreimal wöchentlich eine Spanne der jährlichen Behandlungstage von 104 - 156 ( $52 \cdot 2 = 104$  bzw.  $52 \cdot 3 = 156$ ).

Der Verbrauch an Durchstechflaschen pro Behandlung wurde basierend auf dem gewichtadjustierten Bedarf an Verbrauch/Injektion (siehe oben) packungsgrößenoptimiert gestückelt (Tabelle 3-11). Zum Beispiel wurde für Lonoctocog alfa für einen Erwachsenen mit einem Bedarf von 1.686 I.E. bzw. 4.215 I.E. pro Injektion diese zusammengesetzt aus zwei Durchstechflaschen mit jeweils 1.500 I.E. und 250 I.E. bzw. drei Durchstechflaschen mit jeweils 3.000 I.E., 1.000 I.E. und 250 I.E. Faktor VIII. Da Faktor VIII-Präparate nach Rekonstitution nur maximal 24 Stunden aufbewahrt werden können, wird der Verwurf im weiteren Behandlungsverlauf nicht berücksichtigt und demzufolge auch nicht dargestellt (2-8, 10-23).

Mit den errechneten Angaben lässt sich anschließend z. B. für einen Erwachsenen ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 208 bzw. 468 Durchstechflaschen pro Jahr ermitteln ( $104 \cdot 2 = 208$  bzw.  $156 \cdot 3 = 468$ ). Dabei werden immer die unteren bzw. oberen Grenzen der jeweiligen Spannen miteinander verrechnet.

Tabelle 3-11: Kalkulation des Verbrauchs an Durchstechflaschen pro Gabe (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) [I.E.] <sup>a</sup> | Packungseinheiten für alle Altersklassen | Anzahl an Durchstechflaschen pro Gabe (Packungseinheiten) <sup>b</sup> |
|--|---|--|--|--|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>   |   |  |  |  |
| Lonococog alfa (AFSTYLA)   | Erwachsene                                      | 1.686 - 4.215  | 250 I.E.                                 | 2 (1.500; 250); 3 (3.000; 1.000; 250)                                  |
|  | 12 - < 18 Jahre                                 | 1.234 - 3.085  | 500 I.E.                                 | 2 (1.000; 250); 2 (3000; 250)  |
|  | 6 - < 12 Jahre                                  | 972 - 1.620  | 1.000 I.E.                               | 1 (1.000); 2 (1.500; 250)  |
|  | < 6 Jahre                                       | 450 - 750  | 1.500 I.E.<br>2.000 I.E.<br>3.000 I.E.   | 1 (500); 2 (500; 250)  |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>  |   |  |  |  |
| <b>Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII</b>   |   |  |  |  |
| Octocog alfa (z. B. Iblitas <sup>®</sup> ) <sup>c</sup>                                | Erwachsene                                      | 1.686 - 3.372  | 250 I.E.                                 | 3 (1.000; 500; 250); 2 (3.000; 500)                                    |
|  | 12 - < 18 Jahre                                 | 1.234 - 2.468  | 500 I.E.                                 | 2 (1.000; 250); 2 (2.000; 500)   |
|  | 6 - < 12 Jahre                                  | 648 - 1.620  | 1.000 I.E.                               | 2 (500; 250); 3 (1.000; 500; 250)                                      |
|  | < 6 Jahre                                       | 300 - 750  | 2.000 I.E.<br>3.000 I.E.                 | 1 (500); 2 (500; 250)  |
| Morococog alfa (ReFacto AF <sup>®</sup> )  | Erwachsene                                      | 1.686 - 3.372  | 250 I.E.                                 | 3 (1.000; 500; 250); 2 (3.000; 500)                                    |
|  | 12 - < 18 Jahre                                 | 1.234 - 2.468  | 500 I.E.                                 | 2 (1.000; 250); 2 (2.000; 500)   |
|  | 6 - < 12 Jahre                                  | 648 - 1.296  | 1.000 I.E.                               | 2 (500; 250); 2 (1.000; 500)   |
|  | < 6 Jahre                                       | 300 - 600  | 2.000 I.E.<br>3.000 I.E.                 | 1 (500); 2 (500; 250)  |
| Turococog alfa (NovoEight <sup>®</sup> )   | Erwachsene                                      | 1.686 - 4.215  | 250 I.E.                                 | 2 (1.500; 250); 3 (3.000; 1.000; 250)                                  |
|  | 12 - < 18 Jahre                                 | 1.234 - 3.085  | 500 I.E.                                 | 2 (1.000; 250); 2 (3.000; 250)   |
|  | 6 - < 12 Jahre                                  | 810 - 1.944  | 1.000 I.E.                               | 1 (1.000); 1 (2.000)   |
|  | < 6 Jahre                                       | 375 - 900  | 1.500 I.E.<br>2.000 I.E.<br>3.000 I.E.   | 1 (500); 1 (1.000)   |
| Simococog alfa (Nuwiq)   | Erwachsene                                      | 1.686 - 3.372  | 250 I.E.<br>500 I.E.                     | 3 (1.000; 500; 250); 3 (2.000; 1.000; 500)                             |
|  | 12 - < 18 Jahre                                 | 1.234 - 2.468  | 1.000 I.E.                               | 2 (1.000; 250); 2 (2.000; 500)   |
|  | 6 - < 12 Jahre                                  | 648 - 1.296  | 2.000 I.E.                               | 2 (500; 250); 2 (1.000; 500)   |
|  | < 6 Jahre                                       | 300 - 600  |  | 1 (500); 2 (500; 250)  |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)   | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) [I.E.] <sup>a</sup> | Packungseinheiten für alle Altersklassen | Anzahl an Durchstechflaschen pro Gabe (Packungseinheiten) <sup>b</sup> |
|--|---|--|--|--|
| Efmorocog alfa (Elocta <sup>®</sup> )  | Erwachsene                                      | 2.107,5 - 5.479,5                                    | 250 I.E.                                 | 2 (2.000; 250); 3 (3.000; 1.500, 1.000)                                |
|  | 12 - < 18 Jahre                                 | 1.542,5 - 4.010,5                                    | 500 I.E.                                 | 2 (1.500; 250); 3 (3.000; 1.000; 250)                                  |
|  | 6 - < 12 Jahre                                  | 810 - 2.106  | 1.000 I.E.                               | 1 (1.000); 2 (2.000; 250)  |
|  | < 6 Jahre                                       | 375 - 975  | 1.500 I.E.<br>2.000 I.E.<br>3.000 I.E.   | 1 (500); 1 (1.000)   |
| <b>Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII</b>   |   |  |  |  |
| Humanplasmatische Präparate (z. B. Optivate <sup>®</sup> ) <sup>d</sup>  | Erwachsene                                      | 1.686 - 3.372  | 250 I.E.                                 | 3 (1.000; 500; 250); 4 (3x 1.000; 500)                                 |
|  | 12 - < 18 Jahre                                 | 1.234 - 2.468  | 500 I.E.                                 | 2 (1.000; 250); 3 (2x 1.000; 500)                                      |
|  | 6 - < 12 Jahre                                  | 648 - 1.296  | 1.000 I.E.                               | 2 (500; 250); 2 (1.000; 500)   |
|  | < 6 Jahre                                       | 255 - 450  |  | 1 (500); 1 (500)   |
| <p>a: Die Bedarfsbehandlung für Hämophilie A-Patienten mit leichten bis mittelschweren Schweregrad ist individuell verschieden und wird daher nicht berücksichtigt. Es wird nur der Verbrauch für das prophylaktische Therapieregime bei schweren Hämophilie A-Patienten dargestellt (1).</p> <p>b: Es wird die Anzahl an Durchstechflaschen pro Gabe angezeigt. Die Anzahl ergibt sich aus der wirtschaftlichsten Stückelung der zur Verfügung stehenden Packungseinheiten (in Klammern dargestellt).</p> <p>c: Beispielhaft wird für den Wirkstoff Octocog alfa aufgrund der wirtschaftlichsten Verabreichung das Präparat Iblitas<sup>®</sup> angezeigt, 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>d: Beispielhaft wird für die humanplasmatischen Präparate das Präparat Optivate<sup>®</sup> angezeigt, welches im Gesamtüberblick das wirtschaftlichste Produkt dieser Produktklasse darstellt. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar (Beriate<sup>®</sup>; Faktor VIII SDH Intersero; Fanhdi<sup>®</sup>; Haemocin<sup>®</sup> SDH; Octanate; Haemate<sup>®</sup> P; Immunate; Voncento und Wilate).</p> <p>bzw.: beziehungsweise; ggf.: gegebenenfalls; I.E.: Internationale Einheit; z. B.: zum Beispiel</p> |   |  |  |  |

Für die in Tabelle 3-10 und Tabelle 3-11 aufgeführten Präparate wurden die Angaben zur Dosierung und dem Behandlungsmodus bzw. zu den Packungseinheiten aus den jeweiligen Fachinformationen entnommen (2-8) und alle Berechnungen entsprechend der genannten Beispiele durchgeführt.

Grundsätzlich können in einigen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen notwendig sein (2-8).

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

Geben Sie in Tabelle 3-12 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 SGB V 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 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung<br>(Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke,<br>Darreichungsform und Packungsgröße, für<br>nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu<br>deren Vergütung aus GKV-Perspektive) <sup>a</sup> |                              | Kosten nach<br>Abzug gesetzlich<br>vorgeschriebener<br>Rabatte in Euro <sup>b</sup> |
|---|--|------------------------------|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>  |  |                              |   |
| Lonoctocog alfa<br>(AFSTYLA)  | 250 I.E.   | 324,28 (272,50 + 51,78)      | -   |
|   | 500 I.E.   | 648,55 (545,00 + 103,55)     |   |
|   | 1.000 I.E.   | 1.297,10 (1.090,00 + 207,10) |   |
|   | 1.500 I.E.   | 1.945,65 (1.635,00 + 310,65) |   |
|   | 2.000 I.E.   | 2.594,20 (2.180,00 + 414,20) |   |
|   | 3.000 I.E.   | 3.891,30 (3.270,00 + 621,30) |   |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>   |  |                              |   |
| <b>Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII</b>  |  |                              |   |
| Octocog alfa<br>(z. B. Iblias <sup>®</sup> ) <sup>c</sup>                                       | 250 I.E.   | 315,35 (265,00 + 50,35)      | -   |
|   | 500 I.E.   | 630,70 (530,00 + 100,70)     |   |
|   | 1.000 I.E.   | 1.261,40 (1.060,00 + 201,40) |   |
|   | 2.000 I.E.   | 2.522,80 (2.120,00 + 402,80) |   |
|   | 3.000 I.E.   | 3.784,20 (3.180,00 + 604,20) |   |
| Moroctocog alfa<br>(ReFacto AF <sup>®</sup> )   | 250 I.E.   | 288,58 (242,50 + 46,08)      | -   |
|   | 500 I.E.   | 577,15 (485,00 + 92,15)      |   |
|   | 1.000 I.E.   | 1.154,30 (970,00 + 184,30)   |   |
|   | 2.000 I.E.   | 2.308,60 (1.940,00 + 368,60) |   |
|   | 3.000 I.E.   | 3.462,90 (2.910,00 + 552,90) |   |



| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie)  | Kosten pro Packung<br>(Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke,<br>Darreichungsform und Packungsgröße, für<br>nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu<br>deren Vergütung aus GKV-Perspektive) <sup>a</sup> |  | Kosten nach<br>Abzug gesetzlich<br>vorgeschriebener<br>Rabatte in Euro <sup>b</sup> |
|--|--|--|---|
| Turoctocog alfa<br>(NovoEight <sup>®</sup> )   | 250 I.E.<br>500 I.E.<br>1.000 I.E.<br>1.500 I.E.<br>2.000 I.E.<br>3.000 I.E.   | 246,93 (207,50+ 39,43)<br>493,85 (415,00 + 78,85)<br>987,70 (830,00 + 157,70)<br>1.481,55 (1.245,00 + 236,55)<br>1.975,40 (1.660,00 + 315,40)<br>2.963,10 (2.490,00 + 473,10)      | -   |
| Simoctocog alfa<br>(Nuwiq)   | 250 I.E.<br>500 I.E.<br>1.000 I.E.<br>2.000 I.E.   | 260,31 (218,75+ 41,56)<br>520,63 (437,50 + 83,13)<br>1.041,25 (875,00 + 166,25)<br>2.082,50 (1.750,00 + 332,50)  | -   |
| Efmoroctocog alfa<br>(Elocta <sup>®</sup> )  | 250 I.E.<br>500 I.E.<br>1.000 I.E.<br>1.500 I.E.<br>2.000 I.E.<br>3.000 I.E.   | 401,63 (337,50+ 64,13)<br>803,25 (675,00 + 128,25)<br>1.606,50 (1.350,00 + 256,50)<br>2.409,75 (2.025,00 + 384,75)<br>3.213,00 (2.700,00 + 513,00)<br>4.819,50 (4.050,00 + 769,50) | -   |
| <b>Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII</b>   |  |  |   |
| humanplasmatische<br>Präparate<br>(z. B. Optivate <sup>®</sup> ) <sup>d</sup>  | 250 I.E.<br>500 I.E.<br>1.000 I.E.   | 223,13 (187,50 + 35,63)<br>446,25 (375,00 + 71,25)<br>892,50 (750,00 + 142,50)   | -   |
| <p>a: Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie im Zuge der Nutzenbewertung zu Efmoroctocog alfa werden die Kosten pro Packung in Euro auf Basis des Direktvertriebes (HAP zuzüglich der Mehrwertsteuer von 19 %) dargestellt (1): Kosten/Packung (HAP + 19%). Für die Kostendarstellung wurden gerundete Zahlen verwendet, für die nachfolgenden Berechnungen wurden die exakten Zahlen herangezogen (Tabelle 3-16). Bei allen Wirkstoffen beträgt die Menge pro Packung 1 Durchstechflasche und es ist für jedes Präparat immer der Preis des günstigsten Produktes in der entsprechenden Wirkstärke dargestellt.</p> <p>b: Die Preise unterliegen nicht der AMPPreisV und es fällt kein Herstellerrabatt nach § 130a SGB V an (1).</p> <p>c: Beispielhaft wird für den Wirkstoff Octocog alfa aufgrund der wirtschaftlichsten Verabreichung das Präparat Iblis<sup>®</sup> angezeigt, 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>d: Beispielhaft wird für die humanplasmatischen Präparate das Präparat Optivate<sup>®</sup> angezeigt, welches im Gesamtüberblick das wirtschaftlichste Produkt dieser Produktklasse darstellt. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar (Beriate<sup>®</sup>; Faktor VIII SDH Intersero; Fanhdi<sup>®</sup>; Haemoctin<sup>®</sup> SDH; Octanate; Haemate<sup>®</sup> P; Immunate; Voncento und Wilate).</p> <p>Quelle: Lauer-Taxe online (24) (Stand: 24.01.2017)</p> <p>AMPPreisV: Arzneimittelpreisverordnung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAP: Herstellerabgabepreise I.E: Internationale Einheit; SGB: Sozialgesetzbuch; z. B.: zum Beispiel</p> |  |  |   |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Kosten der Faktor VIII-Präparate werden auf Basis des Direktvertriebes (Herstellerabgabepreise zuzüglich Mehrwertsteuer) dargestellt. Diese Preisangaben werden für die nachfolgenden Berechnungen der Jahrestherapiekosten herangezogen (Abschnitt 3.3.5).

Die Kosten von Lonoctocog alfa und der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Tabelle 3-12 wurden entsprechend der Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie im Zuge der Nutzenbewertung zu Efmoroctocog alfa berechnet (1). Den Kostenangaben liegt zugrunde, dass Faktor VIII-Präparate nicht über öffentliche Apotheken, sondern überwiegend direkt über den/die behandelnden Arzt/die behandelnde Ärztin bzw. über ein Hämophiliezentrum vertrieben werden. Diese Vorgehensweise basiert auf einer Ausnahmeregelung im Arzneimittelgesetz (AMG) (§ 47 (1) 2a). Gleichzeitig sind Faktor VIII-Präparate von den Preisspannen und Preisen der Apotheken gemäß § 1 Absatz 3 Nr. 3 und 6 Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) ausgenommen. Somit fällt für diese Präparate kein Herstellerrabatt nach § 130a SGB V an, welches in einem aktuellen Urteil des Bundessozialgerichtes bestätigt wurde (B 6 KA 18/14 R). Entsprechend der Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie im Zuge der Nutzenbewertung zu Efmoroctocog alfa fallen die kostengünstigeren von mehreren rechtlich zulässigen Bezugswegen für Arzneimittel unter die dem Wirtschaftlichkeitsgebot abzuleitende Verpflichtung der Leistungserbringer (1). In Tabelle 3-12 ist für jedes Präparat immer der Preis des günstigsten Produktes in der entsprechenden Wirkstärke dargestellt.

Die Angaben in Tabelle 3-12 basieren auf den Angaben der Fachinformationen der jeweiligen Präparate (2-8) sowie den Informationen der Lauer-Taxe (Stand: 24.01.2017; (24)).

### **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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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.*

Die Patientenpopulation mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen und die Zielpopulation sind identisch, da der Zusatznutzen für die gesamte, in diesem Anwendungsgebiet mit Lonococog alfa behandelte Patientenpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant ist. Deshalb gelten die in Tabelle 3-13 beschriebenen Angaben für die gesamte beschriebene Patientenpopulation.

Tabelle 3-13: 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>   |   |   |  |   |
| Lonococog alfa (AFSTYLA)   | nicht zutreffend                                |   |  |   |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>  |   |   |  |   |
| nicht zutreffend   |   |   |  |   |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Laut den jeweiligen Fachinformationen sind als notwendige GKV-Leistungen die Bestimmung des Faktor VIII-Spiegels und der Hemmkörper genannt (2-6, 8, 10-23). Da in der Inanspruchnahme dieser Leistungen kein regelhafter Unterschied zwischen den verschiedenen Präparaten besteht, werden diese in den Kostenberechnungen nicht berücksichtigt (1, 25).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 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 3-14: 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 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie in Tabelle 3-15 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 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-14 (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 3-15: 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>   |   |   |   |  |
| Lonococog alfa (AFSTYLA)   | nicht zutreffend                                |   |   |  |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>  |   |   |   |  |
| nicht zutreffend   |   |   |   |  |

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 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 sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Die Patientenpopulation mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen und die Zielpopulation sind identisch, da der Zusatznutzen für die gesamte, in diesem Anwendungsgebiet mit Lonococog alfa behandelte Patientenpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant ist. Deshalb gelten die in Tabelle 3-16 beschriebenen Angaben für die Jahrestherapiekosten für die gesamte beschriebene Patientenpopulation.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)<sup>a</sup>

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>b</sup> |
|--|---|--|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>   |   |  |   |
| Lonococog alfa (AFSTYLA)   | 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                           |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>  |   |  |   |
| <b>Rekombinante Blutgerinnungsfaktor VIII</b>  |   |  |   |
| Octocog alfa (z. B. Iblis <sup>®</sup> ) <sup>c</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                           |
| Morococog 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                           |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)   | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>b</sup> |
|--|---|--|---|
| 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                            |
| <b>Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII</b>   |   |  |   |
| Human-plasmatische Präparate (z. B. Optivate <sup>®</sup> ) <sup>d</sup>   | Erwachsene                                      | 190.548,75 - 571.646,25                  | 504.382.541,25 - 1.699.504.301,25                       |
|  | 12 - < 18 Jahre                                 | 136.106,25 - 408.318,75                  | 26.812.931,25 - 89.830.125,00                           |
|  | 6 - < 12 Jahre                                  | 81.663,75 - 244.991,25                   | 14.781.138,75 - 49.733.223,75                           |
|  | < 6 Jahre                                       | 69.615,00 <sup>e</sup>                   | 11.625.705,00 - 13.087.620,00                           |
| <p>a: Die Preise unterliegen nicht der AMPreisV (1).</p> <p>b: 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.</p> <p>c: Beispielhaft wird für den Wirkstoff Octocog alfa aufgrund der wirtschaftlichsten Verabreichung das Präparat Iblis<sup>®</sup> angezeigt, 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>d: Beispielhaft wird für die humanplasmatischen Präparate das Präparat Optivate<sup>®</sup> angezeigt, welches im Gesamtüberblick das wirtschaftlichste Produkt dieser Produktklasse darstellt. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar (Beriate<sup>®</sup>; Faktor VIII SDH Intersero; Fanhdi<sup>®</sup>; Haemoctin<sup>®</sup> SDH; Octanate; Haemate<sup>®</sup> P; Immunate; Voncento und Wilate).</p> <p>e: Es ist keine Spanne dargestellt, da die obere und untere Grenze der Spanne identisch sind.</p> <p>Quelle: Lauer-Taxe online (24) (Stand: 24.01.2017)</p> <p>AMPreisV: Arzneimittelpreisverordnung; bzw.: beziehungsweise; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; z. B.: zum Beispiel</p> |   |  |   |

Die Berechnungen der Jahrestherapiekosten basieren auf den Patientenzahlen aus Tabelle 3-6, in der eine Unterteilung der Zielpopulation nach Schweregrad und Altersklassen erfolgte. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wird entsprechend der Fachinformation zu Lonoctocog alfa keine Unterteilung in die Schweregrade unternommen und die gesamte Population der Hämophilie A-Patienten berücksichtigt (2). Demnach ergeben sich für die

dargestellten Altersgruppen folgende Patientenzahlen: Erwachsene: 2.647 - 2.973; 12 - < 18 Jährige: 197 - 220; 6 - < 12 Jährige: 181 - 203; Kinder < 6 Jahre: 167 - 188.

Die Jahrestherapiekosten sind in Spannen angegeben. Die Spannen ergeben sich aus den jeweiligen Spannen der Behandlungstage und der Verbrauchsspanne. Dabei werden immer die unteren bzw. oberen Grenzen der jeweiligen Spannen miteinander verrechnet.

### **Herleitung der Jahrestherapiekosten pro Patient**

Die Jahrestherapiekosten pro Patient ergeben sich aus den Kosten pro Behandlung multipliziert mit den Behandlungstagen pro Jahr. Beispielhaft werden die Kosten für Lonococog alfa für einen Erwachsenen dargestellt.

Die Kosten pro Behandlung lassen sich aus dem Verbrauch pro Injektion (1.686 - 4.215 I.E.) und der wirtschaftlichsten Stückelung der Durchstechflaschen ermitteln (siehe auch Tabelle 3-11). Für 1.686 I.E. Verbrauch/Injektion werden eine Durchstechflasche mit 1.500 I.E. (1.945,65 €) und eine mit 250 I.E. (324,28 €) verwendet, die 4.215 I.E. setzen sich aus einer Durchstechflasche mit 3.000 I.E. (3.891,30 €), einer mit 1.000 I.E. (1.297,10 €) und einer mit 250 I.E. zusammen (vgl. Tabelle 3-12). In der Summe ergeben sich dann für die beiden Behandlungen 2.269,93 € bzw. 5.512,68 €. Werden diese Preise mit den Behandlungstagen/Jahr (104 - 156) multipliziert, so lassen sich pro erwachsenen Patient Jahrestherapiekosten in einer Spanne von 236.072,20 € - 859.977,30 € ermitteln ( $104 \cdot 2.269,93 = 236.072,20$ ;  $156 \cdot 5.512,68 = 859.977,30$ ). Für die Berechnungen wurden die exakten Zahlen herangezogen, im Dossier werden die Zahlen aber nur bis auf zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.

Die gesamten Berechnungen der Jahrestherapiekosten pro Patient für die in Tabelle 3-16 aufgeführten Präparate wurden entsprechend des genannten Beispiels durchgeführt.

### **Herleitung der Jahrestherapiekosten der GKV insgesamt**

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten der GKV insgesamt werden die ermittelten Jahrestherapiekosten/Patient mit der Patientenzahl in der jeweiligen Altersgruppe (siehe oben) multipliziert. Demnach ergeben sich beispielhaft für Lonococog alfa für die Teilpopulation Erwachsene (2.647 - 2.973) Jahrestherapiekosten in einer Spanne von 624.883.113,40 € - 2.556.712.512,90 € ( $2.647 \cdot 236.072,20 = 624.883.113,40$  bzw.  $2.973 \cdot 859.977,30 = 2.556.712.512,90$ ).

Die gesamten Berechnungen der Jahrestherapiekosten der GKV insgesamt für die in Tabelle 3-16 aufgeführten Präparate wurden entsprechend des genannten Beispiels durchgeführt.

### 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 zugrunde gelegten Quellen.*

Die Hämophilie A zeichnet sich durch einen angeborenen Faktor VIII-Mangel aus und ist nach dem gegenwärtigen Stand der Medizin nicht heilbar (26). Das hat eine lebenslange Therapie zur Folge. Die derzeitige Behandlungsmöglichkeit ist eine Substitutionstherapie mit verschiedenen zur Verfügung stehenden humanplasmatischen und rekombinanten Faktor VIII-Konzentraten.

Lonoctocog alfa ist ein rekombinantes Faktor VIII-Präparat und weist neben einer verlängerten Wirksamkeit gleichzeitig ein exzellentes Sicherheitsprofil und eine sehr gute Verträglichkeit auf. Der Faktor VIII zeichnet sich besonders durch seine lange Bioverfügbarkeit im Blut aus. Das ermöglicht bei einer prophylaktischen Behandlung mit Lonoctocog alfa größere Applikationsintervalle ohne den Faktor VIII-Verbrauch zu erhöhen. Durch die längere Wirksamkeit können zusätzlich Abweichungen in der Compliance besser abgefangen werden. Darüber hinaus wird eine patientenspezifische Therapie ermöglicht, die eine individuelle Anpassung der Faktor VIII-Substitution an die jeweilige Lebenssituation des Patienten erlaubt. Neben dem prophylaktischen Behandlungsregime eignet sich Lonoctocog alfa auch für eine Therapie bei Bedarf sowie für chirurgische Eingriffe.

Aufgrund des therapeutischen Bedarfs in der Hämophilie A, der in Abschnitt 3.2.2 ausführlich beschrieben wird, sowie den Vorteilen, die eine Therapie mit Lonoctocog alfa mit sich bringt, wird von einem raschen Einsatz in der klinischen Praxis und einer gewissen Präferenz der Patienten gegenüber Lonoctocog alfa ausgegangen.

Gemäß der Fachinformation ist die Verwendung von Lonoctocog alfa kontraindiziert, sofern lebensbedrohliche Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxien, gegen Lonoctocog alfa oder einem sonstigen Bestandteil des Präparates vorliegen oder Allergien gegen Hamsterprotein bekannt sind (2). Da keine Angaben zu den Häufigkeiten der genannten Kontraindikationen vorliegen, kann eine Berücksichtigung dieser nicht vorgenommen werden. Zu Therapieabbrüchen liegen ebenfalls keine Daten zur Häufigkeit vor (2). Neben den genannten medizinischen Gründen sind keine weiteren Gründe bekannt, die eine Behandlung mit Lonoctocog alfa nicht zulassen. Außerdem sind gemäß den



Erkenntnissen der klinischen Studien Kontraindikationen und Therapieabbrüche höchst selten. Das trifft auf jede Substitutionstherapie mit Faktor VIII-Präparaten zu.

Wie bereits in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, sind in der Hämophilie A für die Prävalenz und Inzidenz in den kommenden fünf Jahren keine wesentlichen Veränderungen zu erwarten. Wie groß der Versorgungsanteil von Lonoctocog alfa in der Hämophilie A tatsächlich sein wird, lässt sich schwer voraussagen. Aufgrund der positiven Eigenschaften dieses neuen Faktor VIII-Präparats, wie der sehr guten Verträglichkeit sowie der längeren Wirksamkeit und der daraus resultierenden geringen Applikationsfrequenz in der prophylaktische Behandlung, könnten Hämophilie A-Erkrankte bevorzugt das neue Produkt wählen. In einer Befragung wurde demonstriert, dass Hämophilie A-Patienten durchaus eine prophylaktische Behandlung mit weniger als drei Injektionen pro Woche bevorzugen (27). Da die Hämophilie A eine lebenslange Substitution mit sich bringt, werden die meisten Hämophilie A-Patienten bereits mit einem Faktor VIII-Präparat behandelt. Ein Wechsel von einem Präparat, welches die Patienten vertragen und mit dem sie gut zurechtkommen, kann nicht eingeschätzt werden. Es ist demnach unklar, wie viele dieser Patienten zukünftig von ihrer bestehenden Therapie auf eine Behandlung mit Lonoctocog alfa wechseln werden.

Grundsätzlich ist eine genaue Abschätzung der Versorgungsanteile gerade aufgrund der individuellen Therapiesituationen und der Unsicherheit über die Anzahl der Patienten (siehe Abschnitt 3.2.4) nicht möglich.

*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 zugrunde gelegten Quellen.*

Aufgrund der bestehenden Unsicherheiten können keine genauen Angaben über Abweichungen zu denen in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten gemacht werden. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten, unter Berücksichtigung der in Abschnitt 3.2.4 ermittelten Patientenzahlen in der Zielpopulation, stellt vermutlich eine Überschätzung der Jahrestherapiekosten dar.

### **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.*

Für die Bestimmung der Behandlungsdauer (Abschnitt 3.3.1) und die Angaben zum Verbrauch (Abschnitt 3.3.2) wurden die jeweiligen Fachinformationen der aufgeführten Präparate herangezogen (2-8).

Die Berechnung der Kosten für Lonococog alfa und die zweckmäßige Vergleichstherapie (Abschnitt 3.3.3) basieren auf dem Herstellerabgabepreis in der Lauer-Taxe (Stand: 24.01.2017; (24)). Die Preise unterliegen nicht der AMPPreisV und es fällt kein Herstellerrabatt nach § 130a SGB V an (1).

Die Angaben zu den Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen (Abschnitt 3.3.4) wurden aus der Fachinformation von Lonococog alfa, sowie aus den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie im Zuge der Nutzenbewertung zu Efmococog alfa entnommen (1).

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5) basiert auf den Angaben der jeweiligen Fachinformationen der aufgeführten Präparate (2-8) und der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Zielpopulation. Darüber hinaus wurden für die Kostenberechnungen die Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie im Zuge der Nutzenbewertung zu Efmococog alfa berücksichtigt (1).

Die Angaben zu den Versorgungsanteilen (Abschnitt 3.3.6) basieren auf der Fachinformation von Lonococog alfa (2) und internen Daten von CSL Behring.

### 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Efmoroctocog alfa. 2016.
2. CSL Behring GmbH. Fachinformation AFSTYLA 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E./ 1500 I.E./ 2000 I.E./ 2500 I.E./ 3000 I.E. (Stand: Januar 2017). 2017.
3. Bayer Pharma AG. Fachinformation Iblis 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E./ 2000 I.E./ 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Stand: Februar 2016). 2016.
4. Pfizer Limited. Fachinformation ReFacto AF<sup>®</sup> 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E./ 2000 I.E./ 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: Juli 2016). 2016.
5. Novo Nordisk A/S. Fachinformation NovoEight<sup>®</sup> (Stand: Juni 2015). 2015.
6. Octapharma AB. Fachinformation Nuwiq 1000 I.E (Stand: November 2015). 2015.
7. Biogen Idec Ltd. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Elocta<sup>®</sup> 250 I.E./ 500 I.E./ 750 I.E./ 1000 I.E./ 1500 I.E./ 2000 I.E./ 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. 2015.
8. Bio Products Laboratory Limited. Fachinformation Optivate<sup>®</sup> 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E (Stand: Juni 2012). 2012.
9. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund). Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. 2013; 08.12.2016; [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=3&p\\_aid=70819404&nummer=223&p\\_sprache=D&p\\_indsp=99999999&p\\_aid=70831571](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=70819404&nummer=223&p_sprache=D&p_indsp=99999999&p_aid=70831571).
10. CSL Behring GmbH. Fachinformation Beriate<sup>®</sup> 250/ 500/ 1000/ 2000 (Stand: Juni 2016). 2016.
11. Intersero GmbH. Fachinformation Faktor VIII SDH Intersero (Stand: Oktober 2016). 2016.
12. Grifols Deutschland GmbH. Fachinformation Fanhdi<sup>®</sup> 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E./ 1500 I.E (Stand: Oktober 2014). 2014.

13. Biotest Pharma GmbH. Fachinformation Haemoctin<sup>®</sup> SDH 250/ 500/ 1000 (Stand: September 2016). 2016.
14. Octapharma GmbH. Fachinformation Octanate 250/ 500/ 1000 (Stand: September 2015). 2015.
15. CSL Behring GmbH. Fachinformation Haemate<sup>®</sup> P 250/ 500/ 1000 (Stand: Oktober 2016). 2016.
16. Baxalta Deutschland GmbH. Fachinformation Immunate 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E (Stand: Juli 2016). 2016.
17. CSL Behring GmbH. Fachinformation Voncento 500 I.E./ 1200 I.E. (Stand: Juli 2015). 2015.
18. Octapharma GmbH. Fachinformation Wilate 500/ 1000 (Stand: Juni 2015). 2015.
19. Baxalta Deutschland GmbH. Fachinformation Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 (Stand: Juli 2016). 2016.
20. Bayer Pharma AG. Fachinformation Helixate<sup>®</sup> NexGen 250/ 500/ 1000/ 2000/ 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Stand: September 2016). 2016.
21. Bayer Pharma AG. Fachinformation Kogenate Bayer 250/ 500/ 1000/ 2000/ 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Stand: September 2016). 2016.
22. Baxter AG. Fachinformation Advate (Stand: Mai 2015). 2015.
23. Bayer Pharma AG. Fachinformation Kovaltry<sup>®</sup> 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E./ 2000 I.E./ 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Stand: Februar 2016). 2016.
24. Lauer Fischer GmbH. WEBAPO Infosystem LAUER-Taxe Kompetenz online. 2017; 24.01.2017; <http://www2.lauer-fischer.de/>.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Efmoroctocog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2016.
26. Seifried E, Müller MM, Miesbach W, Oldenburg J. Angeborene plasmatische Gerinnungsstörungen einschließlich von-Willebrand-Syndrom. 0000:343-359.
27. Furlan R, Krishnan S, Vietri J. Patient and parent preferences for characteristics of prophylactic treatment in hemophilia. Patient Prefer Adherence. 2015;9:1687-1694.

### **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.*

Die folgenden Angaben sind der Fachinformation von AFSTYLA entnommen (1).

#### **Anforderungen an die Diagnostik**

Die Fachinformation von AFSTYLA weist keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik auf.

#### **Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals**

Die Behandlung mit AFSTYLA sollte unter der Aufsicht eines in der Hämophilie-Behandlung erfahrenen Arztes erfolgen. Besondere Anforderungen an die Qualifikation des weiteren medizinischen Personals bestehen nicht.

#### **Anforderungen an die Infrastruktur und die Behandlungsdauer**

Die Fachinformation von AFSTYLA enthält keine Angaben zu Anforderungen bezüglich Infrastruktur und Behandlungsdauer.

#### **Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen**

##### ***Inhibitoren***

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörpern) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Hemmkörper sind in der Regel gegen die gerinnungsfördernde Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG-Immunglobuline, die in Bethesda-Einheiten (B.E.) mittels eines modifizierten Tests quantifiziert werden. Das Risiko, Hemmkörper zu entwickeln, korreliert mit der Exposition gegenüber Faktor VIII, wobei dieses Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. Selten können sich Hemmkörper nach mehr als 100 Expositionstagen entwickeln.

Bei vorbehandelten Patienten mit mehr als 100 Expositionstagen und Inhibitorbildung in der Vergangenheit wurden beim Wechsel von einem Faktor VIII-Produkt zu einem anderen in einigen Fällen erneut niedrig-titrige Inhibitoren beobachtet. Deshalb wird empfohlen, alle Patienten nach einem Produktwechsel sorgfältig bezüglich des Auftretens von Inhibitoren zu überwachen.

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.

### ***Labortest zur Überwachung***

Falls der einstufige Gerinnungstest verwendet wird, müssen die Ergebnisse mit einem Umrechnungsfaktor von 2 multipliziert werden, um die Faktor VIII-Aktivitätslevel des Patienten zu bestimmen.

In Kapitel 4.2 der Fachinformation heißt es hierzu:

Zur Festlegung der benötigten Dosis und Injektionshäufigkeiten werden geeignete Bestimmungen der Faktor VIII-Spiegel im Verlauf der Behandlung empfohlen. Das Ansprechen der jeweiligen Patienten auf Faktor VIII kann variieren, was sich an unterschiedlichen Halbwertszeiten und Recoveries zeigt. Die Dosierung auf Basis des Körpergewichts 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.

Bei Verwendung eines auf der Thromboplastinzeit (aPTT) basierenden einstufigen In-vitro-Gerinnungstests zur Bestimmung der Faktor VIII-Aktivität in Blutproben des Patienten, können die Ergebnisse der Faktor VIII-Aktivität sowohl von der Art des verwendeten aPTT-Reagenz als auch vom verwendeten Referenzstandard erheblich beeinflusst werden. Es können signifikante Unterschiede in den Ergebnissen des aPTT-basierten einstufigen Gerinnungstests und des chromogenen Tests nach Ph. Eur. auftreten, was insbesondere beim Wechsel des Labors und/oder der Test-Reagenzien zu berücksichtigen ist.

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 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.

**Notfallmaßnahmen**

Die Fachinformation von AFSTYLA enthält keine Angaben zu Anforderungen an die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen.

**Interaktion mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln**

Es wurden keine Wechselwirkungen von Blutgerinnungsfaktor VIII-Produkten vom Menschen mit anderen Arzneimitteln berichtet.

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

Der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen umfasst die gesamte Patientenpopulation, sodass keine abweichenden Anforderungen bestehen.

**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.*

Es ergeben sich für eine qualitätsgesicherte Anwendung laut EPAR von AFSTYLA folgende 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 therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen umfasst die gesamte Patientenpopulation, sodass keine abweichenden Anforderungen bestehen.

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

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren 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 therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen umfasst die gesamte Patientenpopulation, sodass keine abweichenden Anforderungen bestehen.

### 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.*

Die folgenden Angaben zur Risikominimierung sind im EU Risk-Management-Plan (RMP) von AFSTYLA beschrieben (3).

Tabelle 3-17: RMP - vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

| Sicherheitsbedenken                              | Maßnahmen zur Risikominimierung   |
|--|---|
| Überempfindlichkeits-/anaphylaktische Reaktionen | <p><u>Abschnitt 4.3 der FI (Gegenanzeigen)</u><br/>Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der unter Kapitel 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.<br/>Bekannte allergische Reaktionen auf Hamsterprotein.</p> <p><u>Abschnitt 4.4 der FI (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u><br/>Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen sind bei der Anwendung von AFSTYLA möglich. Das Produkt enthält Spuren von Hamsterproteinen. Falls Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, sollten Patienten angewiesen werden, die Anwendung des Arzneimittels sofort zu unterbrechen und ihren Arzt aufzusuchen. Die Patienten sollen über frühe Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden, wie z. B. quaddelartiger Hautausschlag, generalisierte Nesselsucht, Engegefühl in der Brust, pfeifendes Atemgeräusch, Hypotonie und Anaphylaxie.<br/>Bei Patienten mit früheren Überempfindlichkeitsreaktionen sollte eine entsprechende Prämedikation in Betracht gezogen werden. Im Falle eines Schocks sollen die aktuellen medizinischen Richtlinien zur Schockbehandlung beachtet werden.</p> <p><u>Abschnitt 4.8 der FI (Nebenwirkungen)</u><br/>Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen (z. B. Angioödem, Brennen und Stechen an</p> |



| Sicherheitsbedenken   | Maßnahmen zur Risikominimierung   |
|-----------------------|---|
|                       | <p>der Injektionsstelle, Schüttelfrost, Hautrötung mit Hitzegefühl, generalisierte Nesselsucht, Kopfschmerzen, quaddelartigen Hautausschlag, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Zittern, Erbrechen oder Stridor) wurden unter der Behandlung mit Faktor VIII Produkten selten beobachtet und können sich in manchen Fällen zu schwerer Anaphylaxie (einschließlich Schock) entwickeln.</p> <p><u>Andere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</u><br/>Die Behandlung mit AFSTYLA sollte unter der Aufsicht eines in der Hämophilie-Behandlung erfahrenen Arztes erfolgen.</p> <p><u>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</u><br/>Keine weiteren Maßnahmen vorgeschlagen.</p>   |
| Hemmkörperentwicklung | <p><u>Abschnitt 4.4 der FI (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u></p> <p>Die Bildung neutralisierender Antikörper (Hemmkörpern) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Hemmkörper sind in der Regel gegen die gerinnungsfördernde Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG-Immunglobuline, die in Bethesda-Einheiten (B.E.) mittels eines modifizierten Tests quantifiziert werden. Das Risiko, Hemmkörper zu entwickeln, korreliert mit der Exposition gegenüber Faktor VIII, wobei dieses Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. Selten können sich Hemmkörper nach mehr als 100 Expositionstagen entwickeln.</p> <p>Bei vorbehandelten Patienten mit mehr als 100 Expositionstagen und Hemmkörper-Bildung in der Vergangenheit wurden beim Wechsel von einem Faktor VIII-Produkt zu einem anderen in einigen Fällen erneut niedrig-titrige Hemmkörper beobachtet. Deshalb wird empfohlen, alle Patienten nach einem Produktwechsel sorgfältig bezüglich des Auftretens von Hemmkörpern zu überwachen.</p> <p>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-Hemmkörper 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.</p> <p><u>Abschnitt 4.8 der FI (Nebenwirkungen)</u></p> <p>Patienten mit Hämophilie A können neutralisierende Antikörper (Hemmkörper) gegen Faktor VIII entwickeln.</p> |

| Sicherheitsbedenken   | Maßnahmen zur Risikominimierung  |
|---|--|
|   | <p>Wenn solche Hemmkörper auftreten, kann sich dieser Zustand in einem unzureichenden klinischen Ansprechen manifestieren. In solchen Fällen wird empfohlen, ein spezialisiertes Hämophilie-Zentrum aufzusuchen.</p> <p><u>Andere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Die Behandlung mit AFSTYLA sollte unter der Aufsicht eines in der Hämophilie-Behandlung erfahrenen Arztes erfolgen.</p>   |
| <p>Dosierungsfehler, basierend auf dem Assay (ChS vs. OS), der zur Überwachung des Faktor VIII-Spiegels verwendet wurde</p> | <p><u>Abschnitt 4.2 der FI (Dosierung und Art der Anwendung)</u></p> <p>Zur Festlegung der benötigten Dosis und Injektionshäufigkeiten werden geeignete Bestimmungen der Faktor VIII-Spiegel im Verlauf der Behandlung empfohlen. Das Ansprechen der jeweiligen Patienten auf Faktor VIII kann variieren, was sich an unterschiedlichen Halbwertszeiten und Erholungsphasen zeigt. Die Dosierung auf Basis des Körpergewichts 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 Substitutions-therapie unerlässlich.</p> <p>Bei Verwendung eines auf der Thromboplastinzeit (aPTT) basierenden einstufigen In-vitro-Gerinnungstests zur Bestimmung der Faktor VIII-Aktivität in Blutproben des Patienten, können die Ergebnisse der Faktor VIII-Aktivität sowohl von der Art des verwendeten aPTT-Reagenz als auch vom verwendeten Referenzstandard erheblich beeinflusst werden.</p> <p>Es können signifikante Unterschiede in den Ergebnissen des aPPT-basierten einstufigen Gerinnungstests und des chromogenen Tests nach Ph.Eur. auftreten, was insbesondere beim Wechsel des Labors und/oder der Test-Reagenzien zu berücksichtigen ist.</p> <p>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 bevorzugen.</p> <p>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.</p> <p><u>Andere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Die Behandlung mit AFSTYLA sollte unter der Aufsicht eines in der Hämophilie-Behandlung erfahrenen Arztes erfolgen.</p> |

| Sicherheitsbedenken   | Maßnahmen zur Risikominimierung   |
|---|---|
| Antikörperentwicklung gegen CHO-Zellproteine  | <p><u>Abschnitt 4.3 der FI (Gegenanzeigen)</u><br/> Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der unter Kapitel 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.<br/> Bekannte allergische Reaktionen auf Hamsterprotein.</p> <p><u>Abschnitt 4.4 der FI (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u><br/> Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen sind bei der Anwendung von AFSTYLA möglich. Das Produkt enthält Spuren von Hamsterproteinen. Falls Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, sollten Patienten angewiesen werden, die Anwendung des Arzneimittels sofort zu unterbrechen und ihren Arzt aufzusuchen. Die Patienten sollen über frühe Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden, wie z. B. quaddelartiger Hautausschlag, generalisierte Nesselsucht, Engegefühl in der Brust, pfeifendes Atemgeräusch, Hypotonie und Anaphylaxie.<br/> Bei Patienten mit früheren Überempfindlichkeitsreaktionen sollte eine entsprechende Prämedikation in Betracht gezogen werden. Im Falle eines Schocks sollen die aktuellen medizinischen Richtlinien zur Schockbehandlung beachtet werden.</p> <p><u>Abschnitt 4.8 der FI (Nebenwirkungen)</u><br/> Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen (z. B. Angioödem, Brennen und Stechen an der Injektionsstelle, Schüttelfrost, Hautrötung mit Hitzegefühl, generalisierte Nesselsucht, Kopfschmerzen, quaddelartigen Hautausschlag, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Zittern, Erbrechen oder Stridor) wurden unter der Behandlung mit Faktor VIII-Produkten selten beobachtet und können sich in manchen Fällen zu schwerer Anaphylaxie (einschließlich Schock) entwickeln.</p> <p><u>Andere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</u><br/> Die Behandlung mit AFSTYLA sollte unter der Aufsicht eines in der Hämophilie-Behandlung erfahrenen Arztes erfolgen.</p> <p><u>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</u><br/> Keine weiteren Maßnahmen vorgeschlagen.</p> |
| Fehlende Information - Erfahrungswerte bei Hemmkörperentwicklung in zuvor unbehandelten Patienten | <p><u>Abschnitt 4.2 der FI (Dosierung und Art der Anwendung)</u><br/> Die Sicherheit und Wirksamkeit von AFSTYLA bei zuvor unbehandelten Patienten ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</p> <p><u>Andere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</u><br/> Die Behandlung mit AFSTYLA sollte unter der Aufsicht eines in der Hämophilie-Behandlung erfahrenen Arztes erfolgen.</p> <p><u>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</u><br/> Keine weiteren Maßnahmen vorgeschlagen.</p>   |

| Sicherheitsbedenken   | Maßnahmen zur Risikominimierung  |
|---|--|
| Fehlende Information - Erfahrungswerte bei Schwangerschaft und Stillzeit (beinhaltet Wehen und Geburt)  | <p><u>Abschnitt 4.6 der FI (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit)</u></p> <p>Es wurden keine Reproduktionsstudien am Tier mit Faktor VIII durchgeführt. Aufgrund des seltenen Vorkommens der Hämophilie A bei Frauen gibt es keine Erfahrungen über die Anwendung von Faktor VIII während der Schwangerschaft und Stillzeit. Daher sollte Faktor VIII in der Schwangerschaft und Stillzeit nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden.</p> <p><u>Andere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Die Behandlung mit AFSTYLA sollte unter der Aufsicht eines in der Hämophilie-Behandlung erfahrenen Arztes erfolgen.</p> <p><u>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Keine weiteren Maßnahmen vorgeschlagen.</p> |
| Fehlende Information - Erfahrungswerte bei Patienten $\geq$ 65 Jahre  | <p><u>Abschnitt 4.2 der FI (Dosierung und Art der Anwendung)</u></p> <p>An klinischen Studien mit AFSTYLA waren keine Patienten über 65 Jahren beteiligt.</p> <p><u>Andere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Die Behandlung mit AFSTYLA sollte unter der Aufsicht eines in der Hämophilie-Behandlung erfahrenen Arztes erfolgen.</p> <p><u>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Keine weiteren Maßnahmen vorgeschlagen.</p>  |
| Fehlende Information - Erfahrungswerte bei Immuntoleranztherapie (Off-label Anwendung)  | <p>Faktor VIII-Produkte werden im Allgemeinen zur Immuntoleranztherapie bei Patienten mit Hemmkörpern eingesetzt. Regime und Dosierung der Faktor VIII-Produkte zu diesem Zweck sind sehr variabel und abhängig von lokaler klinischer Praxis.</p> <p>Es finden sich keine Angaben in der Fachinformation.</p> <p><u>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Keine weiteren Maßnahmen vorgeschlagen.</p>   |
| <p>aPPT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit; B.E.: Bethesda Einheiten; CHO: Chinese Hamster Ovaries; ChS: Chromogenic Substrate; FI: Fachinformation; OS: One Stage Clotting; Ph.Eur.: Pharmacopoea Europaea (Europäisches Arzneibuch); vs.: versus; z. B.: zum Beispiel</p> |  |

Die Fachinformation und Packungsbeilage von AFSTYLA enthalten Informationen über Sicherheitsbedenken und entsprechende Maßnahmen zur Risikominimierung. Diese stellen für Ärzte und Patienten ein wichtiges Instrument zur Reduktion der Risikominimierung (Routine-Risikominimierung) dar.

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

Der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen umfasst die gesamte Patientenpopulation, sodass keine abweichenden Anforderungen bestehen.

### **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 Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

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.(1).

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

Der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen umfasst die gesamte Patientenpopulation, sodass keine abweichenden Anforderungen bestehen.

### **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.*

Als Informationsquellen für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 wurde die aktuelle Fachinformation von AFSTYLA, der EU-Risk-Management-Plan und der EPAR verwendet (1-3).

### 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. CSL Behring GmbH. Fachinformation AFSTYLA 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E./ 1500 I.E./ 2000 I.E./ 2500 I.E./ 3000 I.E. (Stand: Januar 2017). 2017.
2. European Medicines Agency (EMA). European public assessment report (liegt noch nicht vor). 2017.
3. CSL Behring GmbH. Safety Risk Management Plan for Recombinant Single-Chain Factor VIII (rVIII-SingleChain) Edition 3.0. 2016.