

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Emicizumab (Hemlibra[®])

Roche Pharma AG

Modul 3

*Emicizumab als Routineprophylaxe bei Patienten mit
Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	1
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	2
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	2
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	5
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	5
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	8
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	8
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	13
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	16
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	23
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	24
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	25
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	27
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	33
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	33
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	36
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	41
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	44
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	45
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	47
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	47
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	49
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	52
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	52
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	62
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	63
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	68
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	71
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	71
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	71

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Therapieziele der Hämophilie A.....	15
Tabelle 3-2: Angaben des DHR zur Anzahl der Patienten mit Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern in Deutschland im Zeitraum von 2010 – 2014 (74)	19
Tabelle 3-3: Angaben zur Prävalenz der Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern in Deutschland im Zeitraum von 2010 – 2014	19
Tabelle 3-4: Plausibelster Wert zur Schätzung der Patienten mit Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern im Anwendungsgebiet von Emicizumab.....	20
Tabelle 3-5: Verwendete Methoden zur Berechnung einer Unsicherheitsspanne der Zielpopulation	21
Tabelle 3-6: Unsicherheitsspanne der Emicizumab-Zielpopulation im Kalenderjahr 2018	22
Tabelle 3-7: Verwendete Parameter zur Bestimmung einer Obergrenze der Zielpopulation ..	23
Tabelle 3-8: Extrapolation der Anzahl der Patienten mit FVIII-Hemmkörpern in Deutschland im Zeitraum von 2018 – 2022	23
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	24
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	25
Tabelle 3-11: GKV-Patienten mit Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern, die für eine Therapie mit Emicizumab in Frage kommen, Prognose für das Kalenderjahr 2018	25
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (Emicizumab und ZVT (Prophylaxe))*	34
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (Emicizumab und ZVT).....	36
Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (Emicizumab und ZVT)	37
Tabelle 3-15: Kalkulation des Verbrauchs an Durchstechflaschen pro Gabe (Emicizumab und ZVT).....	40
Tabelle 3-16: Kosten von Emicizumab und der ZVT	42
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (Emicizumab und ZVT)	44
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	45
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für Emicizumab und die ZVT pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	45
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für Emicizumab und die ZVT (pro Patient und insgesamt)	46
Tabelle 3-21: Ergebnisse von Gerinnungstests, die Emicizumab beeinflusst bzw. nicht beeinflusst.....	59
Tabelle 3-22: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans (4).....	68

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMG	Arzneimittelgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
aPCC	Aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat (FEIBA NF)
BE	Bethesda Einheit
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
DDD	Defined Daily Dose
DHR	Deutsches Hämophileregister
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FVIIa	Aktivierter Gerinnungsfaktor VII
FVIII	Gerinnungsfaktor VIII
FXa	Aktivierter Gerinnungsfaktor X
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
I.E.	Internationale Einheiten
ITI	Immuntoleranz-Induktion
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
rFVIIa	Rekombinanter aktivierter Faktor VII
s.c.	Subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
TFG	Transfusionsgesetz
VerfO	Verfahrensordnung
vWF	Von-Willebrand-Faktor
WFH	Weltverband der Hämophilie (World Federation of Hemophilia)
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.

Emicizumab wird als Routineprophylaxe angewendet zur Vermeidung von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern und ist bei allen Altersgruppen indiziert (1).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ist eine Behandlung mit plasmatischen oder rekombinanten Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparaten in höherer Dosis (abhängig von patientenindividuellen Faktoren wie dem FVIII-Hemmkörper Titer) oder einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (Aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat, aPCC (FEIBA NF)). Diese werden prophylaktisch oder als Bedarfsbehandlung gegeben. Die jeweiligen Zulassungen sind zu beachten.

Damit wird die vom G-BA definierte ZVT um die Bedarfsbehandlung erweitert. Eine ausführliche Begründung dieser Sichtweise von Roche erfolgt in Abschnitt 3.1.2.

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).

Ein Beratungsgespräch nach § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ fand am 13. Juli 2015 in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in Berlin statt (G-BA Beratungsanforderung 2015-B-037) (2). Vom G-BA wurde die ZVT wie folgt mitgeteilt:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist, unter Berücksichtigung von patientenindividuellen Faktoren wie dem Hemmkörper-Titer, eine Behandlung mit plasmatischen oder rekombinanten Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparaten in höherer Dosis oder einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion). Die Zulassungen der jeweiligen Arzneimittel sind zu beachten.“

In den weiteren Ausführungen hinsichtlich der ZVT stellt der G-BA fest, dass die Behandlung als Routineprophylaxe zu erfolgen hat, da in der Formulierung des Anwendungsgebietes von Emicizumab die Routineprophylaxe als anzuwendendes Therapieregime vorgeschrieben wird (2).

Diese Angaben wurden in einer weiteren Beratung auch für die Erweiterung der Indikation auf alle Altersgruppen seitens des G-BAs bestätigt (Beratungsanforderung 2017-B-242) (3) .

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.

Aus Sicht von Roche ist bei der Festlegung der ZVT die aktuelle Versorgungsrealität von Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern zu berücksichtigen. Bei diesen Patienten stellen sowohl die Routineprophylaxe als auch eine Bedarfsbehandlung zu ungefähr gleichen Teilen die Versorgungsrealität dar. Die Entscheidung für eines der beiden Behandlungsregime wird patientenindividuell getroffen unter Abwägung der zugrundeliegenden Vor- und Nachteile der jeweiligen Therapieoption. Diese sind eng mit der Pharmakokinetik und der Darreichungsform der Präparate verknüpft. Hier hebt sich Emicizumab wesentlich vom derzeitigen Versorgungsstandard ab. Aufgrund des neuartigen Wirkmechanismus ist Emicizumab nur für die Routineprophylaxe zugelassen, eine Überlegenheit sollte aber auch gegenüber der Bedarfsbehandlung demonstriert werden. Zudem liegt bislang nicht genügend Evidenz im Bereich der Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern für eine eindeutige Präferenz der Prophylaxe gegenüber der Bedarfsbehandlung bezüglich des Kriteriums 4 in Kapitel 5 § 6 (3) Abs. 2 der Verfahrensordnung des G-BAs vor (4, 5). Die Herleitung der ZVT erfolgt anschließend ausführlich.

Im Folgenden wird die Wahl der ZVT aus Sicht von Roche anhand der in Kapitel 5 § 6 (3) Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA genannten Kriterien im Detail begründet (laut aktueller Verfahrensordnung des G-BA (Stand 28.11.2017) entfällt Kriterium Nr. 5 (5)).

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

Folgende Medikamente sind explizit für die Bedarfsbehandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A-Patienten mit FVIII-Hemmkörpern zugelassen:

Eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasma-fraktion (aPCC) (FEIBA NF), plasmatischer FVIII (Octanate) (6, 7).

Folgende Medikamente haben eine explizite Zulassung für die Bedarfsbehandlung von Blutungen bei Hämophilie A-Patienten mit FVIII-Hemmkörpern:

Eptacog alfa (aktiviert) (NovoSeven[®]), plasmatischer FVIII (Faktor VIII SDH Intersero, Haemate[®] P, IMMUNATE bzw. IMMUNATE STIM plus[®]) (8–11).

Alle weiteren plasmatischen und rekombinanten FVIII-Präparate sind allgemein für die Prophylaxe und Bedarfsbehandlung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A zugelassen (siehe Tabelle 2-2 in Modul 2) (12–29).

ADYNOVI ist für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) zugelassen (30).

Eptacog alfa (aktiviert) (NovoSeven®) ist ausschließlich für die Prophylaxe von Blutungen bei chirurgischen Eingriffen und zur Bedarfsbehandlung zugelassen (8).

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar sein.

Im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung sind keine nicht-medikamentösen Therapien zur Bedarfsbehandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern erbringbar.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

Bislang ist für kein bewertetes FVIII- bzw. Bypassing-Präparat in der Indikation „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A-Patienten mit FVIII-Hemmkörpern“ ein patientenrelevanter Zusatznutzen durch den G-BA festgestellt worden.

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

Bei der Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern handelt es sich um ein Krankheitsbild, bei dem, neben der Elimination der FVIII-Hemmkörper, prinzipiell zwei Therapieansätze möglich sind - Routineprophylaxe und die Bedarfsbehandlung von Blutungen. Zwischen diesen Optionen wird, je nach Krankheitsverlauf (Blutungshäufigkeit (besonders in Gelenken), FVIII-Hemmkörper titer, Belastung durch die Therapie, Aktivitätsstatus, etc.) patientenindividuell entschieden und auch gewechselt. Die Versorgungsrealität spiegelt dies aktuell wider. So werden in Deutschland, einer aktuellen Erhebung zufolge, etwa die Hälfte aller Patienten mit FVIII-Hemmkörpern prophylaktisch behandelt: 54 % der Kinder und 55 % der Erwachsenen (31). Die relevanten Leitlinien geben derzeit weder einer Bedarfsbehandlung noch einer Prophylaxe die Präferenz, da die Behandlung nach patientenindividuellen Faktoren erfolgen sollte und keines der beiden Regime auf Grundlage der verfügbaren Evidenz hervorzuheben ist (32–35). Eine Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten wird in einem publizierten nationalen Konsensus vor allem für Patienten empfohlen, bei denen die Blutungen zu deutlichen Einschränkungen im Alltag (Mobilitätsverlust, Hospitalisierungen) führen, da der Sicherheitsaspekt bei diesen Patienten in den Vordergrund rückt (36). Die Bedarfsbehandlung hingegen bedeutet eine deutlich niedrigere Belastung durch die Therapie. Bei allen Patienten mit FVIII-Hemmkörpern wird

daher auf individueller Basis das am besten geeignete Behandlungsregime nach Aspekten der Belastung und Sicherheit abgewogen.

Prophylaxe und Bedarfsbehandlung stehen somit in der Therapie der Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern gleichberechtigt nebeneinander, weshalb beide Therapieregime als ZVT einer neuen Therapieoption für die Patienten infrage kommen.

Roche folgt der Einschätzung des G-BA, dass die ZVT die Behandlung mit plasmatischen oder rekombinanten FVIII-Präparaten in höherer Dosis oder einem Präparat mit Bypassing-Aktivität umfasst. Jedoch sieht Roche die Bedarfsbehandlung neben der Prophylaxe als gleichermaßen klinisch relevant. Nur im Vergleich mit beiden Regimen wird die Nutzenbewertung von Emicizumab auch dem therapeutischen Alltag entsprechend gerecht.

Demnach umfasst die ZVT folgende Präparate:

- Prophylaktische Behandlung:
 - aPCC (FEIBA NF)
 - FVIII-Präparate in höherer Dosis (nur bei niedrigem Titer)
- Bedarfsbehandlung:
 - aPCC (FEIBA NF)
 - Eptacog alfa (aktiviert)
 - FVIII-Präparate in höherer Dosis (nur bei niedrigem Titer)

Diese Einschätzung erfolgt unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zur Benennung der ZVT und der Begründung für die Wahl der ZVT wurden sowohl die Unterlagen aus der G-BA Beratung zitiert als auch über Pubmed recherchierte Publikationen und weitere Fachliteratur herangezogen. Dabei wurden in nicht-systematischen Recherchen Therapieempfehlungen und Leitlinien für Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern sowie Publikationen zu den aktuell in der Versorgung angewendeten Therapieregimen bei diesem Patientenkollektiv gesucht.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 0 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. Roche Pharma AG. Fachinformation Hemlibra (Emicizumab): Stand März 2018.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; R05534262 zur Prophylaxe der Hämophilie A: Beratungsanforderung 2015-B-037; 22.09.2015.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Emicizumab zur Behandlung von Hämophilie A mit Hemmkörpern: Beratungsanforderung 2017-B-242; 17.01.2018.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). A13-07 - Rapid Report - Therapie von Hämophilie-Patienten 2015.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert am 17. August 2017, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 27.11.2017 B2, in Kraft getreten am 28. November 2017; 28.11.2017; URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1478/VerfO_2017-08-17_iK-2017-11-28.pdf.
6. Shire Deutschland GmbH. Fachinformation FEIBA NF (Faktor II, IX und X in vorwiegend nicht aktivierter Form sowie aktivierten Faktor VII): Stand Dezember 2017.
7. OCTAPHARMA GmbH. Fachinformation OCTANATE (humaner Faktor VIII): Stand September 2015.
8. Novo Nordisk A/S. Fachinformation NovoSeven[®] (Eptacog alfa): Stand Dezember 2016.
9. Intersero GmbH. Fachinformation Faktor VIII SDH Intersero (humaner Faktor VIII): Stand November 2017.
10. CSL Behring GmbH. Fachinformation Haemate[®] P: Stand November 2017.
11. Shire Deutschland GmbH. Fachinformation IMMUNATE (Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen): Stand Dezember 2017.
12. Swedish Orphan Biovitrum AB. Fachinformation ELOCTA (Efmoroctocog alfa): Stand November 2017.
13. CSL Behring GmbH. Fachinformation Voncento (Humaner Faktor VIII und VWF): Stand November 2017.
14. OCTAPHARMA GmbH. Fachinformation Wilate (humaner VWF und Faktor VIII): Stand Juni 2015.
15. Bio Products Laboratory Limited. Fachinformation Optivate[®]: Stand: Juni 2012.
16. CSL Behring GmbH. Fachinformation AFSTYLA (Lonoctocog alfa): Stand Juli 2017.
17. Pfizer Limited. Fachinformation ReFacto AF (Moroctocog alfa): Stand November 2017.
18. Baxter AG. Fachinformation ADVATE (Octocog alfa): Stand Dezember 2017.
19. Bayer Pharma AG. Fachinformation Helixate[®] NexGen, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Stand September 2016.
20. Bayer Pharma AG. Fachinformation Iblias (Octocog alfa), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Stand: Februar 2016.

21. Bayer AG. Fachinformation KOGENATE[®] Bayer (Octocog alfa), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Stand November 2017.
22. Bayer Pharma AG. Fachinformation Kovaltry[®] (Octocog alfa), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Stand November 2017.
23. Octapharma AB. Fachinformation Nuwiq (Simoctocog alfa): Stand November 2015.
24. Octapharma AB. Fachinformation Vihuma (Simoctocog alfa): Stand Februar 2017.
25. Novo Nordisk A/S. Fachinformation NovoEight (Turoctocog alfa): Stand November 2017.
26. Shire Deutschland GmbH. Fachinformation Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) (Octocog alfa): Stand Dezember 2017.
27. Biotest Pharma GmbH. Fachinformation Haemoclin[®] SDH (Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen): Stand Oktober 2017.
28. CSL Behring GmbH. Fachinformation Beriate[®] (humaner Blutgerinnungsfaktor VIII): Stand Mai 2017.
29. Grifols Deutschland GmbH. Fachinformation Fanhdi[®] (humaner Faktor VIII und VWF): Stand Januar 2017.
30. Baxalta Innovations GmbH. Fachinformation ADYNOVI (Rurioctocog alfa pegol): Stand: Dezember 2017.
31. Carcao MD, Avila L, Leissing C, Blanchette VS, Aledort L. An International Prophylaxis Study Group (IPSG) survey of prophylaxis in inhibitor positive children/adults with severe haemophilia. Haemophilia 2017.
32. 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.
33. Collins PW, Chalmers E, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization. Br J Haematol 2013; 160(2):153–70.
34. Pabinger I, Heisteringer M, Muntean W, Reitter-Pfoertner S-E, Rosenlechner S, Schindl T et al. Hämophiliebehandlung in Österreich. Wien Klin Wochenschr 2015; 127 Suppl 3:S115-30.
35. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten: Kapitel 6: Faktor-VIII-Konzentrate, Faktor-VIII-/von Willebrand-Faktor-Konzentrate, Faktor-IX-Konzentrate, aktivierte Prothrombinkomplex-Konzentrate. 4., überarb. Aufl. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2014.
36. López-Fernández MF, Altisent Roca C, Álvarez-Román MT, Canaro Hirnyk MI, Mingot-Castellano ME, Jiménez-Yuste V et al. Spanish Consensus Guidelines on prophylaxis with bypassing agents in patients with haemophilia and inhibitors. Thromb Haemost 2016; 115(5):872–95.

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.

Bei der Hämophilie A kommt es bei einigen Betroffenen aufgrund der Substitutionstherapie mit FVIII zu einer mitunter lebensbedrohlichen Therapiekomplication, nämlich der Entwicklung von inhibitorischen Antikörpern (Hemmkörpern) gegen FVIII. Diese FVIII-Hemmkörper entstehen bei bis zu einem Drittel aller Hämophilie A Patienten und schränken die Wirksamkeit der FVIII-Substitutionstherapie deutlich ein oder heben diese sogar komplett auf (1).

Pathogenese

Die Ursache der Hämophilie A ist eine Mutation in einem Gen, welches auf dem X-Chromosom liegt und FVIII kodiert – einem zentralen Protein des Gerinnungsprozesses. Es sind eine Vielzahl verschiedener Mutationen dieses Gens bekannt, die alle entweder zu einem Verlust oder zu einer herabgesetzten Funktionsfähigkeit des FVIII-Proteins führen (2). Aufgrund des X-chromosomal rezessiven Vererbungsmusters sind in der Regel Jungen und Männer betroffen, während die weiblichen Nachkommen Überträgerinnen (Konduktorinnen) sind und selbst allenfalls eine sehr geringfügig beeinträchtigte Gerinnung ohne klinische Relevanz aufweisen (3). Während die Mutation in etwa zwei Drittel der Fälle familiär vorliegt, stellt das verbleibende Drittel spontane Neumutationen dar. Betroffen sind etwa 1:5.000 bis 1:10.000 männliche Neugeborene (4–6).

Durch die genetisch bedingte Veränderung bzw. das Fehlen des FVIII-Proteins bei Hämophilie A-Patienten kann der in der Therapie verabreichte FVIII vom Immunsystem als körperfremd angesehen werden. In diesem Fall kann es zu der Bildung von Antikörpern kommen, welche zu einer Inaktivierung bzw. Hemmung des FVIII-Proteins führen. Diese inhibitorischen Antikörper werden als FVIII-Hemmkörper bezeichnet.

Der derzeitige diagnostische Standard zum Nachweis von FVIII-Hemmkörpern in der Hämophilie A ist das sog. Bethesda-Assay, von dem auch Modifikationen eingesetzt werden (7, 8). Diese Methode weist den FVIII-Hemmkörper nicht nur qualitativ nach, sondern wird auch zur Quantifizierung eingesetzt. Die Maßeinheit ist die Bethesda Einheit (BE), welche definiert ist als die Menge an FVIII-Hemmkörpern, die zu einer Reduktion der FVIII-Aktivität um 50 % führt. Anhand dessen wird eine Einteilung in Patienten mit

niedrigem Titer (low titer, ≤ 5 BE) und solchen mit hohem Titer (high titer, > 5 BE) vorgenommen (9–11).

FVIII-Hemmkörper treten bei ca. 25-30% aller Patienten mit schwerer Hämophilie A auf (12, 13). Das Risiko des Auftretens von FVIII-Hemmkörpern ist in den ersten 50 Expositionstagen nach Beginn der FVIII-Substitutionstherapie am größten (14, 1, 12, 15). Ein Auftreten nach den ersten 100 Expositionstagen hingegen ist sehr selten, so dass FVIII-Hemmkörper meist bereits im Kindesalter auftreten. (1, 16, 17). Patienten mit einer milden oder mittelschweren Hämophilie A sind seltener (3 – 13 %) von der FVIII-Hemmkörperbildung betroffen als Patienten mit schwerer Hämophilie A und sind beim ersten Auftreten der FVIII-Hemmkörper häufig älter. Dies kann dadurch erklärt werden, dass diese Patienten weniger FVIII-Präparate erhalten, wodurch das Risiko einer Bildung von FVIII-Hemmkörpern reduziert ist (18). Folgende Faktoren erhöhen u.a. das Risiko einer FVIII-Hemmkörperentwicklung: die Art der FVIII-Genmutation, ethnische Herkunft sowie das therapeutisch eingesetzte FVIII-Präparat (rekombinant vs. plasmatisch) (15, 17, 19–21).

Klinisches Bild

Patienten mit einer Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern haben eine pathologische Blutungsneigung, die mit der üblichen Dosis an exogenen FVIII-Präparaten nicht kontrolliert werden kann. Die Ausprägung der Blutungsneigung ist abhängig von der Restaktivität des endogenen FVIII, worüber der Schweregrad der Hämophilie A definiert wird (14). Patienten mit milden (5 – 40 % FVIII-Aktivität) und mittelschweren (1 – 5 % FVIII-Aktivität) Formen haben ohne FVIII-Hemmkörper noch eine nennenswerte endogene FVIII-Funktion und bluten nur vermehrt bzw. verlängert nach Verletzungen oder Operationen, etwas seltener treten hier Spontanblutungen auf. Patienten mit milder oder mittelschwerer Hämophilie A sind seltener und geringeren Mengen exogener FVIII-Gaben ausgesetzt als Patienten mit schwerer Hämophilie A und es kann daher noch in höherem Alter zur Entwicklung von FVIII-Hemmkörpern – und damit zu einer Inaktivierung des exogen hinzugeführten und des noch vorhandenen endogenen FVIII – kommen (14).

Im Gegensatz dazu beträgt die Restaktivität des FVIII bei der schweren Hämophilie A < 1 %. Diese Patienten bluten bereits früh im Leben häufig spontan oder nach nur minimalen (Bagatell-)Traumata (14) und werden deshalb frühzeitig großen Mengen exogenem FVIII exponiert. Der Anteil an Patienten mit schwerer Hämophilie A unter den Patienten mit FVIII-Hemmkörpern ist daher sehr hoch.

Unabhängig vom Schweregrad und der Anwesenheit von FVIII-Hemmkörpern, sind die typischen Lokalisationen für Blutungen die Gelenke, aber auch die Muskulatur und die Haut. Darüber hinaus treten ungleich gefährlichere Blutungen im Magen-Darm-Trakt oder im Gehirn auf, wobei letztere zu den Haupttodesursachen bei Hämophilie A-Patienten gehören (22). Die wiederholten Einblutungen in die Gelenke bedingen akut Schmerzen und Bewegungseinschränkungen. Durch die darauf folgende chronische Entzündungsreaktion kommt es nach und nach zu bleibenden Gelenkschäden (hämophile Arthropathie), die sich als Bewegungs- und Funktionseinschränkung sowie unter Umständen als eine

Gelenkdeformation manifestiert (23). Treten FVIII-Hemmkörper bei Patienten mit milder oder mittelschwerer Hämophilie A auf, kommt es häufig zu einem deutlichen Anstieg der Blutungsrate (24). Grund hierfür ist der Verlust der endogenen FVIII-Restaktivität durch neu aufgetretene FVIII-Hemmkörper. Die Entwicklung von FVIII-Hemmkörpern führt bei vielen Patienten mit milder oder mittelschwerer Hämophilie A zu einer schwereren Ausprägung der Erkrankung einschließlich der dafür charakteristischen Spontanblutungen. Es wird derzeit diskutiert, ob die Häufigkeit der Blutungen nach der Entwicklung von FVIII-Hemmkörpern auch bei Patienten mit schwerer Hämophilie A zunimmt (25).

Mittel- und langfristige Auswirkungen der Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern sind vor allem Folge der schwerwiegenden Gelenkdestruktionen mit der Notwendigkeit von orthopädisch-chirurgischen Eingriffen (einschl. Gelenkersatz). Viele der Betroffenen sind auf Gehilfen oder den Rollstuhl angewiesen. (26, 27).

Welche lebensbedrohlichen Auswirkungen die Entwicklung von FVIII-Hemmkörpern auf den Patienten haben können, zeigen die Ergebnisse einer US-amerikanischen Studie. In dieser Studie waren nahezu die Hälfte (42 %) aller Todesfälle von Patienten mit FVIII-Hemmkörpern auf eine Blutung zurückzuführen, während dies nur für 12 % der Patienten ohne FVIII-Hemmkörper der Fall war (28). Damit errechnete sich für Patienten mit FVIII-Hemmkörpern ein um bis zu 70 % erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Patienten ohne FVIII-Hemmkörper (28).

Therapie

Ziel der Therapie von Hämophilie A-Patienten mit FVIII-Hemmkörpern ist die Behandlung und Verhinderung von Blutungen, um daraus resultierende lebensbedrohliche Blutungen zu verhindern sowie akute und chronische Schäden insbesondere an den Gelenken zu vermeiden (14). Zusätzlich sollte eine möglichst vollständige Integration in den Alltag erreicht und die Elimination von FVIII-Hemmkörpern angestrebt werden (9).

Für fast alle Patienten mit Hemmkörpern wird zunächst angestrebt, die FVIII-Hemmkörper mittels Immuntoleranz-Induktion (ITI) zu eliminieren, so dass eine erneute Therapie mit „normaldosiertem“ FVIII möglich wird (9, 25, 29–31). Obgleich die ITI seit Jahrzehnten in der Klinik angewandt wird, ist der zugrundeliegende Wirkmechanismus noch nicht abschließend geklärt (32, 33). Man nimmt an, dass diese Behandlung einen ursächlichen Therapieansatz darstellt, mit dem Ziel der Gewöhnung des Immunsystems an den zugeführten FVIII. Erreicht wird dies durch langfristige, kontinuierliche, hochfrequente und hochdosierte Behandlung mit FVIII-Präparaten.

Die Durchführung der ITI stellt nicht nur für die Betroffenen (zumeist (Klein-)Kinder) sondern auch für Eltern und das medizinische Personal eine große Belastung und Herausforderung dar. Bei diesen Patienten ist es in nahezu allen Fällen, aufgrund der täglich mehrmaligen intravenösen Injektion, nötig einen venösen Port oder einen vergleichbaren dauerhaften Zugang zu implantieren. Dies erfordert einen operativen Eingriff unter Narkose. Trotz aller Vorsichtsmaßnahmen werden die Portsysteme häufig kontaminiert und müssen entfernt oder ausgetauscht werden (34). Mitunter kommt es in diesem Rahmen zu schweren Infektionen

einschließlich Sepsis. Die zweimal tägliche Applikation führt, aufgrund des Zeitaufwands, zu massiven Beeinträchtigungen im Tagesablauf der Familie.

Als geeignete Kandidaten für eine ITI gelten die meisten Patienten mit schwerer Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern (9). Eine Ausnahme bilden die wenigen Patienten mit persistierenden Antikörpern, aber niedrigem Titer, da sie unter Umständen mit FVIII in höherer Dosis therapiert werden können (11, 32). Für Patienten mit milder oder mittelschwerer Hämophilie A und FVII-Hemmkörpern sind die Erfolgsraten geringer und die Vorteile der ITI weniger gut belegt, so dass die Indikationsstellung kritischer gesehen wird (9, 30, 35, 36). Bei etwa 70 % der Patienten verläuft die ITI erfolgreich und die Behandlungsfähigkeit mit FVIII wird wieder hergestellt (37–39). Faktoren wie jüngeres Alter, niedriger maximaler FVIII-Hemmkörpertiter und niedriger FVIII-Hemmkörpertiter zu Therapiebeginn sind prädiktiv für einen Erfolg der oft mehrmonatigen ITI (37).

Trotz des Therapieerfolges kommt es bei 12 bis 15 % der Patienten im weiteren Verlauf ihrer chronischen Erkrankung zu einer erneuten FVIII-Hemmkörperbildung (37, 40, 41). Therapieoptionen für Patienten, bei denen die FVIII-Hemmkörper nicht eliminiert werden können oder wiederkehren, sind in ihrer Anzahl und Wirksamkeit eingeschränkt. Ein weiterer ITI-Versuch, gegebenenfalls unter Hinzunahme immunsuppressiver Medikamente, und/oder eines FVIII-Präparats mit von-Willebrand-Faktor (VWF)-Anteil weist eine geringere Erfolgswahrscheinlichkeit als der initiale Versuch auf. Daneben bleibt nur eine dauerhafte Behandlung mit Bypassing-Präparaten als Bedarfsbehandlung oder als Prophylaxe (9, 25, 30, 42).

Die ersten Versuche einer Toleranzinduktion wurden in den 1970er Jahren unternommen und etablierten das sog. „Bonn-Protokoll“ (43). Aktuell eingesetzt werden verschiedene Modifikationen und Weiterentwicklungen des „Bonn-Protokolls“, die jedoch alle auf der häufigen Gabe von FVIII basieren. Zum Teil werden zusätzlich zu Faktor VIII während der ITI Bypassing-Präparate im Sinne einer Blutungsprophylaxe gegeben, von denen Patienten mit häufigen Blutungen profitieren (44).

Eine Gemeinsamkeit aller ITI-Protokolle ist, dass sie sehr aufwändig und kostenintensiv sind. Alle Varianten stellen aus Sicht des Patienten aufgrund der hohen Frequenz von Infusionen und Arztbesuchen eine enorme Belastung dar, welche über die oft mehrjährige Dauer der Behandlung fortgeführt werden müssen. Im Falle von Kindern ist auch stets das Umfeld, allen voran die Eltern, belastet. So ist es meist nicht möglich, dass über den Zeitraum einer ITI beide Elternteile voll berufstätig sein können. Die Belastung wird zudem dadurch erhöht, dass für den einzelnen Patienten nicht sicher vorausgesagt werden kann, ob und wann die Behandlung erfolgreich sein wird (31).

Ist es nicht möglich, die FVIII-Hemmkörper zu eliminieren, entweder weil mehrfache ITI-Versuche erfolglos verliefen, die Behandlung nicht durchgeführt werden kann oder der Patient (bzw. die Eltern) nicht zustimmt, kann der Arzt dem Patienten eine Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung mit aPCC vorschlagen (siehe unten); nur in seltenen Fällen kann auch eine Therapie mit FVIII in höherer Dosierung durchgeführt werden (45, 45, 46).

FVIII-Präparate in höherer Dosis

Patienten mit einem niedrigen Titer sprechen teilweise noch auf die Behandlung mit FVIII in höherer Dosis an (30). Durch eine Erhöhung der Dosis und/oder eine Verkürzung der Therapieintervalle werden die FVIII-Hemmkörper bei Patienten mit niedrigem Titer gebunden und der verbleibende FVIII kann wie gewohnt wirken (25). Diese Therapie ist in der klinischen Praxis nur in Ausnahmefällen durchführbar (45) und birgt die Gefahr, dass der FVIII-Hemmkörpertiter der Patienten noch weiter steigt und eine dauerhafte Behandlung und/oder die Behandlung auftretender Blutungen bei Bedarf mit FVIII nicht mehr möglich ist. Evidenz aus klinischen Studien fehlt und die Empfehlungen zur anzuwendenden Dosis sind nicht validiert (9). Für den Großteil der Patienten mit FVIII-Hemmkörpern kommt eine Therapie mit FVIII nicht in Frage, da keine ausreichende Blutungskontrolle erreicht werden kann.

Bypassing-Präparate

Bei den meisten Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern ist eine Behandlung mit sogenannten Bypassing-Präparaten indiziert (47). Dies ist nötig, da der normale Ablauf der Gerinnung durch die vollständige Inaktivierung von endogenem und exogenem FVIII durch die FVIII-Hemmkörper beeinträchtigt ist. Zur Verfügung stehen aPCC (FEIBA NF) und Eptacog alfa (aktiviert) (rFVIIa; NovoSeven®). Bei aPCC handelt es sich um ein Gemisch verschiedener Gerinnungsfaktoren (v. a. Prothrombin, FVIIa, FIX, FXa). Durch diese Gerinnungsfaktoren wird der bei der Hämophilie A gestörte Zwischenschritt umgangen und die Blutgerinnung kann ohne FVIII stattfinden. Im Unterschied dazu wird mit Eptacog alfa (aktiviert) keine Mischung von Gerinnungsfaktoren, sondern FVIIa zugeführt. Dabei kommt es zu einer direkten Aktivierung von endogenem FX, wodurch die Gerinnung des Blutes ermöglicht wird (48). In beiden Fällen wird das Fehlen von FVIII durch die Gabe von Proteinen kompensiert, die einen alternativen aber weniger effektiven Gerinnungsweg nutzen. Nicht alle Aspekte der Wirkung der Bypassing-Präparate sind vollständig geklärt (47).

Die Therapie mit Bypassing-Präparaten sowohl bei prophylaktischer Anwendung, als auch als Bedarfsbehandlung ist der Therapie mit FVIII-Präparaten bei Patienten ohne FVIII-Hemmkörpern in vielerlei Hinsicht unterlegen (47). Während sich die Wirksamkeit der Bypassing-Präparate nicht wesentlich voneinander unterscheidet, können beide die Blutungen weniger effektiv und vorhersehbar kontrollieren als FVIII-Präparate (25, 40, 45, 47). Das Ansprechen der Patienten auf das eine oder das andere Präparat ist individuell stark variabel und im Vorfeld nicht abschätzbar, so dass in der Praxis eine empirische Einstellung je nach Blutungsinzidenz erfolgt (47). Die Therapie von Blutungen mit Bypassing-Präparaten kann mittels Laboruntersuchungen nicht zuverlässig überprüft werden (47). Die Dosis, die zur Blutungskontrolle erforderlich ist, basiert daher auf Erfahrungswerten und klinischen Beobachtungen. Für die Patienten, die weder auf das eine noch auf das andere Präparat gut ansprechen, kann eine sequentielle oder parallele Therapie in Betracht gezogen werden, wodurch jedoch das Thromboserisiko steigt (30, 49). Beide Bypassing-Präparate haben kürzere Halbwertszeiten als die FVIII-Präparate, wodurch häufigere Infusionen notwendig sind (50, 51).

Neben den o. g. Problemen hinsichtlich der Auswahl der Präparate und deren Dosierung sowie der verbleibenden Unsicherheit bezüglich der Wirksamkeit, ist eine prophylaktische Therapie mit Bypassing-Präparaten in der klinischen Praxis schwierig. Der Therapieaufwand ist sehr hoch, verursacht durch die intravenöse Anwendung, Infusionshäufigkeit und –dauer. Dies stellt eine erhebliche Belastung für Patienten und deren Familien dar und führt zu einer deutlich ausgeprägten Einschränkung im Alltag (52, 53). Einige Patienten sind nicht gewillt, die häufigen Infusionen in Kauf zu nehmen, anderen fehlt ein geeigneter venöser Zugangsweg (schlechter Venenstatus, keine Möglichkeit der Implantation eines venösen Portsystems). Aus globaler Sicht kommt hinzu, dass nicht alle entwickelten Länder in der Lage sind, die finanziellen Mittel für eine prophylaktische Gabe von Bypassing-Präparaten aufzubringen (45, 54).

Aufgrund dieser Umstände wird trotz einer Reduktion der Blutungsereignisse im Vergleich zur Bedarfsbehandlung bei vielen Patienten keine prophylaktische Therapie mit Bypassing-Präparaten durchgeführt (55–58). Die Empfehlung der prophylaktischen Therapie ist in Leitlinien bisher nicht etabliert; bis dato wurde ein nationaler Konsens aus Spanien publiziert (54).

Zusammenfassend besteht die Zielpopulation für Emicizumab entsprechend der Zulassung aus allen Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern (59).

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.

Ist die Durchführung einer ITI nicht möglich oder nicht erfolgreich, bleibt den Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern die Wahl eine Bedarfsbehandlung beim Auftreten potentiell lebensgefährlicher Blutungen durchzuführen oder eine prophylaktische Behandlung mit Bypassing-Präparaten bzw. - in Abhängigkeit des Schweregrads der Hämophilie A - mit hochdosierten FVIII-Präparaten. Bei einer prophylaktischen Behandlung ist die Vermeidung von lebensbedrohlichen Situationen und Folgeschäden an Gelenken durch Blutungsereignisse prioritäres Therapieziel, allerdings geht diese Therapieoption mit einer hohen (Alltags-) Belastung für die Patienten und deren Angehörigen einher. Nach erfolgter intravenöser Applikation der bisher verfügbaren Arzneimittel sinkt deren Konzentration schnell unter ein Niveau, bei dem es verstärkt zu Blutungen kommen kann. Diese kurze Halbwertszeit der verabreichten Arzneimittel ist einer der Hauptgründe für die Belastung durch die Therapie. Um die Wirksamkeit der Arzneimittel trotz geringer Halbwertszeit zu gewährleisten, ist eine

Vielzahl von Applikationen innerhalb kurzer Zeiträume notwendig (mindestens 3x wöchentlich bis zu 1x bis 2x täglich) (50).

Hämophilie A-Patienten mit FVIII-Hemmkörpern haben im Vergleich zu Patienten ohne FVIII-Hemmkörper schwerere Folgeschäden, da die Blutungskontrolle unter Bypassing-Präparaten der unter FVIII-Produkten unterlegen ist (47, 55, 60). Sehr häufig leiden Patienten mit FVIII-Hemmkörpern unter einer hämophilen Arthropathie und deren Auswirkungen, wie Schmerzen, Bewegungseinschränkung und Gelenkdeformitäten. Die Mobilität ist deutlich reduziert, erkennbar am häufigen Gebrauch von Hilfsmitteln wie z. B. Rollstühlen (27). Im Rahmen einer Studie bei erwachsenen Patienten mit einem mittleren Alter von 36 Jahren, wurden 80 % der Teilnehmer als körperlich behindert eingestuft. Der mediane Behinderungsgrad betrug 80 % (61). Entsprechend ist bei diesen Patienten der Bedarf an stationären Behandlungen aufgrund orthopädisch-chirurgischer Eingriffe einschließlich Gelenkersatzverfahren groß (27). Insbesondere Patienten mit FVIII leiden an teils stark ausgeprägten Gelenkdestruktionen. Zusätzlich zu den negativen Auswirkungen der Entwicklung von FVIII-Hemmkörpern auf die körperliche Gesundheit kommt eine psychische Belastung, verursacht durch die hohe Unsicherheit über die Zuverlässigkeit der zur Kontrolle der Blutungen eingesetzten Therapien. Die zuvor (ohne FVIII-Hemmkörper) vorhandene Gewissheit, Blutungen mit einer FVIII-Substitution gut verhindern und/oder behandeln zu können, weicht einer Unsicherheit für den Patienten, dessen Familie und den behandelnden Arzt. Insbesondere in der Zeit nach dem erstmaligen Auftreten von FVIII-Hemmkörpern ist unklar, welche Dosis FVIII, aPCC oder rFVIIa bei dem jeweiligen Patienten wirksam sein wird und wie viele Infusionen nötig sein werden, um eine hämostatische Wirksamkeit zu erreichen.

Infolge der Kombination einer therapeutischen Unsicherheit und einer Beeinträchtigung der körperlichen Gesundheit wird bei den Patienten häufig eine verminderte Lebensqualität festgestellt (27, 62). Die Lebensqualität wird zusätzlich durch den hohen Aufwand der Therapie aufgrund der vielen Infusionen und Arztkonsultationen belastet und führt zu einer – als sehr ausgeprägt wahrgenommenen – Einschränkung im Alltag (52, 53). Nicht nur erwachsene Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern müssen den Aufwand einer prophylaktischen Therapie gegen das Risiko einer Blutung abwägen, sondern auch Eltern müssen dies für ihre Kinder tun. Sie müssen ihren Alltag aufgrund der Therapiebedürfnisse ihrer betroffenen Kinder und Kleinkinder drastisch umstellen. Die Notwendigkeit bei vielen, insbesondere den kleineren Kindern, einen dauerhaften venösen Zugang zu implantieren, führt zu einer Mehrbelastung. Diese nimmt weiter zu, wenn es zu Infektionen kommt. In diesem Fall ist eine operative Entfernung des alten Systems und die Implantation eines neuen notwendig, evtl. sogar mehrfach im Laufe des Lebens (63).

Der therapeutische Bedarf für eine effektive, für alle Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern durchführbare, prophylaktische Therapie ist sehr hoch. Ziel ist es, die potentiell lebensbedrohlichen Blutungen weitestgehend zu verhindern.

Der monoklonale Antikörper Emicizumab ist aufgrund seiner innovativen Attribute eine bedeutende Neuerung in der Behandlung der Patienten mit Hämophilie A und

FVIII-Hemmkörpern dar und adressiert diesen hohen therapeutischen Bedarf. Emicizumab unterscheidet sich von den derzeitigen Therapieoptionen, indem defekte Prozessschritte nicht umgangen werden, sondern die physiologische Funktionsfähigkeit der Gerinnungskaskade wieder hergestellt wird. Emicizumab ersetzt FVIII funktionell, so dass der Prozess der Aktivierung von FX nachfolgend physiologisch ablaufen kann.

Folgende Attribute von Emicizumab führen unabhängig von der Anwesenheit bestehender FVIII-Hemmkörper unter geringer Belastung für den Patienten zum Erreichen der Therapieziele:

Tabelle 3-1: Therapieziele der Hämophilie A

Therapieziele der Hämophilie A (Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer) (11)	Attribute von Emicizumab
Verhütung von Blutungen und die Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und Folgeschäden	Hohe Wirksamkeit in der Vermeidung von Blutungen
Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen	Hohe Wirksamkeit in der Vermeidung von Gelenkblutungen
Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben	Lange Halbwertszeit mit einmal wöchentlicher subcutaner Applikation

Aufgrund der günstigen pharmakokinetischen Eigenschaften, die zu einer etwa vierwöchigen Halbwertszeit führen, wird eine konstante, langandauernde Wirksamkeit erreicht. Das pharmakokinetische Profil von Emicizumab zeigt, dass zwischen den wöchentlichen Injektionen eine kritische Mindestaktivität nicht unterschritten wird und eine konstante Konzentration von Emicizumab nach der Aufsättigungsphase erhalten bleibt. Im Gegensatz dazu finden sich bei aPCC und FVIII-Präparaten durchaus häufig Talspiegel, bei denen eine kritische Mindestaktivität unterschritten wird. Die Pharmakokinetik dieser Präparate erlaubt bei mangelnder oder variabler Therapieadhärenz nur wenige therapiefreie Tage. Mit Emicizumab ist dagegen eine nachhaltige Blutungsprophylaxe möglich.

Klinisch äußert sich dies in einer bedeutend niedrigeren Blutungsrate unter Emicizumab als unter Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Die Reduktion der Blutungsrate unter Therapie mit Emicizumab stellt den Patienten, neben der Vermeidung von akuten Blutungsfolgen (Schmerzen, Bewegungseinschränkung, Immobilität), eine langfristig erhaltene Gelenkfunktion in Aussicht, da zwischen der Gelenkblutungsrate und der Erhaltung der Gelenkfunktion ein direkter Zusammenhang besteht (23, 64).

Die nachgewiesene Überlegenheit von Emicizumab gegenüber der Bedarfsbehandlung hinsichtlich der Blutungsrate ist von großer Bedeutung für den signifikanten Anteil an Patienten mit FVIII-Hemmkörpern, bei denen keine Prophylaxe möglich ist oder abgelehnt wird. Dies gilt insbesondere für Patienten mit einem Venenstatus, der für eine regelmäßige

intravenöse Therapie nicht gut geeignet ist oder diese nur unter großen Schmerzen und psychischen Belastungen zulässt (z.B. Kleinkinder, adipöse Patienten). Für die Patienten bzw. deren Eltern, die sich aufgrund der enormen Belastung durch die Therapie bei gleichzeitig unsicherer klinischer Wirksamkeit bewusst gegen eine Prophylaxe mit aPCC entscheiden und somit das Risiko einer schweren Blutung in Kauf nehmen, steht mit Emicizumab eine wirksame, alltagstaugliche und verlässliche Option für die Blutungsprophylaxe zur Verfügung, unabhängig von einem venösen Zugang.

Durch die einfache, nur einmal wöchentliche, subcutane Applikation einer festgelegten Dosis verringert Emicizumab einerseits die Belastung der Patienten und deren Umfeld und ermöglicht andererseits die Sicherheit einer kontinuierlich wirksamen und effektiven Blutungsprophylaxe.

Emicizumab stellt eine Innovation in der Behandlung der Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern dar und schließt eine Lücke in der Versorgung aller Patienten dieser Indikation.

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.

Das Anwendungsgebiet von Emicizumab umfasst Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern (siehe Kapitel 3.1.1).

Inzidenz der Erkrankung

In der Literatur wird die Inzidenz der Hämophilie A mit einer Spanne von 1:5.000 bis 1:10.000 je männliche Neugeborene angegeben (4–6).

Dies entspricht im Jahr 2017 ca. 39 – 77 Neuerkrankungen in der männlichen deutschen Bevölkerung, die je nach verbleibender Aktivität des FVIII in drei Schweregrade – mild, mittelschwer und schwer – unterteilt werden (65) (siehe Klassifikation in Kapitel 3.2.1).

Patienten mit schwerer Hämophilie A sind von der FVIII-Hemmkörperbildung häufiger betroffen (66–68) (siehe Kapitel 3.2.1). Einem internationalen systematischen Review zufolge entwickeln 27 % der Patienten mit schwerer Hämophilie A FVIII-Hemmkörper (13).

Die Diagnose Hämophilie A wird bei den Patienten mit milder Hämophilie A in der Regel nicht unmittelbar nach der Geburt, sondern erst zu einem späteren Zeitpunkt gestellt. Daher

sind die Angaben zur Inzidenz der Hämophilie A mit Unsicherheit behaftet. Die FVIII-Hemmkörperbildung ist unter anderem von der Therapieart (Prophylaxe vs. Bedarfsbehandlung) und den verwendeten therapeutischen Präparaten (plasmatische vs. rekombinante FVIII, Bypassing Präparaten, etc.) abhängig. Daher ist die Unsicherheit der Inzidenz-Daten für Patienten, die an einer Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern leiden, noch höher zu bewerten (16, 69) (Kapitel 3.2.1).

Prävalenz der Erkrankung

Die Prävalenz der Hämophilie A variiert zwischen den verschiedenen Ländern erheblich (70). Man geht davon aus, dass die beobachteten landesspezifischen Prävalenzen nicht nur auf Inzidenzunterschiede, sondern auf unterschiedliche Diagnosemethoden, das verfügbare Therapieangebot und auf die unterschiedliche durchschnittliche Lebenserwartung der Patienten zurückzuführen sind (16). Ohne Behandlung sterben Patienten mit schwerer Hämophilie A oft schon im Kindes- oder im frühen Erwachsenenalter, was zu einer reduzierten Prävalenz führt. Darüber hinaus wird die Registrierung und Erfassung von Patienten mit Hämophilie A länderspezifisch sehr unterschiedlich gehandhabt, weshalb in vielen Ländern Patienten mit Hämophilie A, insbesondere mit milder und mittelschwerer Form, nicht vollständig erfasst sind (69–71).

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern werden unterschiedliche Angaben gemacht. In der Literatur wird weltweit ein Anteil der Patienten mit FVIII-Hemmkörpern von 5 % bis 7 % an der gesamten Hämophilie A bzw. von 12 % bis 13 % an der schweren Hämophilie A ausgewiesen (16, 72, 73). Das deutsche Hämophilieregister (DHR) berichtet für Patienten mit FVIII-Hemmkörpern in Deutschland einen Anteil von 3 bis 3,4 % an den gesamten Hämophilie A-Patienten im Zeitraum von 2010 bis 2014 bzw. einen Anteil von 4,5 % an den Patienten mit schwerer Hämophilie A im Jahr 2014 (74, 75).

Mortalität der Erkrankung

Die Lebenserwartung der Patienten mit Hämophilie A unter prophylaktischer Behandlung, auch bei Patienten mit einer schweren Ausprägung der Erkrankung, ist in den letzten Jahren gestiegen (76). Zur Lebenserwartung der Hämophilie A-Patienten mit FVIII-Hemmkörpern werden in der Literatur unterschiedliche Angaben gemacht. Einer großen amerikanischen Studie zufolge erhöht das Vorhandensein von FVIII-Hemmkörpern die Mortalitätswahrscheinlichkeit der Patienten mit schwerer Hämophilie um 70 % (28) (siehe Kapitel 3.2.1).

Epidemiologisches Modell

Die belastbaren epidemiologischen Kennzahlen zur Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern des DHR reichen bis zum Kalenderjahr 2014 (71). Zur Abschätzung der Patientenzahlen im Einreichungsjahr des Dossiers (2018) muss daher eine Prognose erstellt werden.

Begründung für die Verwendung eines prävalenzbasierten epidemiologischen Modells

Inzidenzdaten eignen sich nur dann zur Schätzung von Patientenzahlen, wenn die FVIII-Hemmkörperbildung anhand belastbarer Zahlen zum Ausbruch und zur Dauer der Erkrankung bestimmt werden kann. Dies ist im Anwendungsgebiet von Emicizumab nicht der Fall.

Mortalitätsdaten eignen sich zur Schätzung einer Zielpopulation, wenn es sich um einen raschen und/oder aggressiven Krankheitsverlauf mit nur geringer Restlebenszeit handelt (28, 77). Dies ist im Anwendungsgebiet von Emicizumab ebenfalls nicht der Fall.

Prävalenzdaten hingegen eignen sich zur Abschätzung der Zielpopulation von Emicizumab, da sie die Zahl der lebenden Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern zu einem bestimmten Zeitpunkt oder Zeitraum abbilden.

Patienten mit FVIII-Hemmkörpern werden in Deutschland durch das DHR registriert. Deshalb wurde ein prävalenzbasiertes epidemiologisches Modell zur Abschätzung der Zielpopulation von Emicizumab gewählt. Die Berechnung der Zielpopulation gliedert sich wie folgt:

- Beschreibung des epidemiologischen Modells zur Schätzung des plausibelsten Werts
- Variation der Modellparameter (Bildung einer Unsicherheitspanne)
- Extrapolation der Patientenzahl für die Jahre 2019 bis 2022

Beschreibung des epidemiologischen Modells zur Schätzung des plausibelsten Werts

Der plausibelste Wert der Zielpopulation 2018 wurde anhand eines epidemiologischen Modells über die folgenden Schritte bestimmt:

- 1) Beschreibung der Anzahl der Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern von 2010 bis 2014
- 2) Berechnung der Prävalenzraten für Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern von 2010 bis 2014
- 3) Extrapolation der Patientenzahl mit FVIII-Hemmkörpern bis zum Einreichungsjahr des Dossiers (2018)

Ad (1) Beschreibung der Anzahl der Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern von 2010 bis 2014

Das DHR registriert seit 2008 nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG) Daten für Patienten mit Hämophilie A in Deutschland. Es werden hauptsächlich die dauerhaft behandlungsbedürftigen Patienten registriert (71, 74). Nach Angaben des DHR haben 92 % der Zentren Hämophilie A-Patienten im Jahr 2010 gemeldet. Patienten mit schwerer Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern werden laut Auskunft des DHR nahezu vollständig registriert (71). Deshalb wird angenommen, dass diese Zahlen den deutschen Versorgungskontext am zuverlässigsten widerspiegeln.

Laut Angaben des DHR sind die Meldungen für 2015 und 2016 noch nicht vollständig. Die letzte Aktualisierung fand am 04.10.2017 statt (74). Daher werden zur Schätzung der Patientenzahlen im Einreichungsjahr des Dossiers die Angaben für den Zeitraum von 2010 bis 2014 herangezogen (Tabelle 3-2). Während die Anzahl der Patienten mit Hämophilie A in diesem Zeitraum kontinuierlich steigt, schwankt die Zahl der Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern zwischen 109 und 130 (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Angaben des DHR zur Anzahl der Patienten mit Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern in Deutschland im Zeitraum von 2010 – 2014 (74)

Jahr	Patienten mit Hämophilie A (Fallzahlen) ¹	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern (Fallzahlen) ¹
2010	3.400	109
2011	3.483	117
2012	3.706	115
2013	3.823	130
2014	3.991	118

¹ Bericht nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG), Angaben zu Personen mit angeborenen Hämostasestörungen der Jahre 2008 bis 2016, DHR bei PEI (letzte Aktualisierung am 04.10.2017) (74)

Ad (2) Berechnung der Prävalenzraten für Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern von 2010 bis 2014 (Tabelle 3-3)

Um einen möglichen Trend in der Entwicklung der Patientenzahlen in der Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern abschätzen zu können, werden die in Tabelle 3-2 dargestellten Fallzahlen mithilfe der Bevölkerungsfortschreibung des Statistischen Bundesamts in Prävalenzraten umgerechnet (74, 75). Die Zahlen zur männlichen Bevölkerung, die berechneten Prävalenzraten zu Hämophilie A und zu Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern sind in Tabelle 3-3 dargestellt.

Tabelle 3-3: Angaben zur Prävalenz der Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern in Deutschland im Zeitraum von 2010 – 2014

Jahr	Männliche Bevölkerung in Deutschland ¹	Prävalenzrate der Hämophilie A (je 100.000 Männer) ^{2,3}	Prävalenzrate der Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern (je 100.000 Männer) ^{2,4}
2010	40.112.425	9,2	0,27
2011	39.229.947	9,7	0,30
2012	39.380.976	10,2	0,29
2013	39.556.923	10,5	0,33
2014	39.835.457	10,9	0,30

¹ Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011 - Fachserie 1 Reihe 1.3 – 2015(78)

² eigene Berechnung (75)

³ Für die Berechnung der Prävalenzrate der Hämophilie A wurde die Anzahl der Hämophilie A-Patienten von 92 % auf 100 % korrigiert, da nach Angaben des DHR 92 % der Zentren im Jahr 2010 Patienten an das Register gemeldet haben (71). Da seitens des DHR keine aktuelleren Angaben zur Vollständigkeit des Registers zur Verfügung stehen, wurde auch für die Jahre 2011 bis 2014 dieselbe Rückmelde-Quote herangezogen.

⁴ Für die Berechnung der Prävalenzrate des FVIII-Hemmkörpers wurde keine Korrektur herangezogen, da seitens des DHR die Patienten mit FVIII-Hemmkörpern nahezu vollständig registriert werden (71).

Die Tabelle 3-3 zeigt zwischen 2010 und 2014 eine jährliche Zunahme der Hämophilie-A-Prävalenzrate zwischen 0,3 bis 0,5 je 100.000 männliche Bevölkerung in Deutschland, die vermutlich durch eine bessere Registrierung zu begründen ist. Die Prävalenzrate der Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern hingegen schwankt um bis zu $\pm 0,03$ um einen Mittelwert von 0,3 Personen je 100.000 männliche Bevölkerung.

Ad (3) Extrapolation der Patientenzahl mit FVIII-Hemmkörpern bis zum Einreichungsjahr des Dossiers (2018)

Laut Auskunft des DHR werden Patienten mit schwerer Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern nahezu vollständig registriert (71). Daher werden die Zahlen des DHR zur Berechnung des plausibelsten Wertes herangezogen. Die Entwicklung der Fallzahlen und Raten in Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3 der Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern lassen im Gegensatz zu den Patienten mit Hämophilie A keinen klaren Trend erkennen. Deshalb wurde zur Bestimmung des plausibelsten Werts der Zielpopulation der Median der Fallzahlen der Jahre 2010 bis 2014 verwendet (74).

Damit ergeben sich für das Einreichungsjahr des Dossiers (2018) 117 Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern, die für eine Behandlung mit Emicizumab in Frage kommen (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Plausibelster Wert zur Schätzung der Patienten mit Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern im Anwendungsgebiet von Emicizumab

	Plausibelster Wert
Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern im Anwendungsgebiet von Emicizumab ¹	117
¹ Prognose auf Basis des Medians der Jahre 2010 bis 2014 der Fallzahlen des DHR (74)	

Variation der Modellparameter (Bildung einer Unsicherheitsspanne)

Im Folgenden werden die Angaben zur Unsicherheit der Schätzung dargestellt:

- Zur Anzahl der Patienten mit FVIII-Hemmkörpern gibt es unterschiedliche Angaben. Laut Auskunft des DHR lag die ermittelte Anzahl bei 118 Patienten für das Jahr 2014 (74). Die World Federation of Hemophilia (WFH) hingegen berichtet für dasselbe Jahr 127 Patienten (79). Hier könnte es sich folglich um eine leichte Unterschätzung handeln.
- Das DHR beziffert den Anteil von Patienten mit FVIII-Hemmkörpern mit 3 % ($118/3.991 \cdot 100$) bis 3,4 % ($117/3.483 \cdot 100$) an der gesamten Population der Patienten mit Hämophilie A in Deutschland im Zeitraum von 2010 bis 2014. Die internationale Literatur berichtet über einen weltweiten Anteil von 5 % bis 7 % (16). Hier könnte es sich auch um eine leichte Unterschätzung handeln.
- Die Bestimmung des plausibelsten Werts erfolgt auf der Prognose von Fallzahlen und nicht von Raten, die durch die Multiplikation mit der deutschen Referenzbevölkerung wiederum

in Fallzahlen hätten „zurückgerechnet“ werden können und damit den demografischen Wandel in der deutschen Bevölkerung berücksichtigen würden. Auf letztere Vorgehensweise wird verzichtet, da ausgehend von der Annahme einer Vollregistrierung der Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern (s.o. Ad (1)) eine Prognose auf Basis von Fallzahlen ohne umrechnungsbedingte Rundungsfehler am präzisesten scheint. Ohne Berücksichtigung des demografischen Wandels und des Bevölkerungsanstiegs durch die überdurchschnittlich hohen Wanderungsgewinne seit 2012 ist jedoch von einer Unterschätzung der Zielpopulation auszugehen (80). Diese Unterschätzung wurde durch die Berechnung der Obergrenze berücksichtigt.

- Von der Hämophilie A und folglich der Entwicklung von FVIII-Hemmkörpern sind fast ausschließlich männliche Personen betroffen und weibliche Personen in den Berechnungen nicht berücksichtigt, was ebenfalls zu einer minimalen Unterschätzung führen kann.

In der Literatur und in Registern gibt es unterschiedliche Angaben zur Häufigkeit von Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern. Der plausibelste Wert auf Basis des Medians der Fallzahlen der Jahre 2010 bis 2014 des DHR ist mit Unsicherheit behaftet. Daher werden weitere Modellszenarien berücksichtigt, um eine Unsicherheitsspanne abschätzen zu können.

Laut Angaben des DHR werden Patienten mit schwerer Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern nahezu vollständig registriert (71) und diese Zahlen spiegeln den deutschen Versorgungskontext wider. Neben dem DHR werden daher keine alternativen Quellen herangezogen. Die Patientenzahlen auf Basis der Daten des DHR werden mit verschiedenen Prognoseverfahren geschätzt (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Verwendete Methoden zur Berechnung einer Unsicherheitsspanne der Zielpopulation

	Untergrenze	Plausibelster Wert	Obergrenze
Methoden zur Berechnung der Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern im Anwendungsgebiet von Emicizumab im Kalenderjahr 2018	Fortschreibung des Minimums der Fallzahlen der Jahre 2010 bis 2014 des DHR ¹	Fortschreibung des Medians der Fallzahlen der Jahre 2010 bis 2014 des DHR ¹	Prognose anhand einfacher linearer Regression mit Kalenderjahr als Prädiktor und Prävalenzrate der Jahre 2010 bis 2014 als Basisdatensatz ¹
¹ Bericht nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG), Angaben zu Personen mit angeborenen Hämostasestörungen der Jahre 2008 bis 2016, DHR bei PEI (letzte Aktualisierung am 04.10.2017) (74)			

Die in Tabelle 3-5 gezeigte Methodenvariation ergibt eine Ober- und Untergrenze der geschätzten Zielpopulation. Die resultierende Unsicherheitsspanne der Zielpopulation ist in Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6: Unsicherheitsspanne der Emicizumab-Zielpopulation im Kalenderjahr 2018

	Untergrenze	Plausibelster Wert	Obergrenze
Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern im Anwendungsgebiet von Emicizumab in 2018 ¹	109	117	145
¹ Bericht nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG), Angaben zu Personen mit angeborenen Hämostasestörungen der Jahre 2008 bis 2016, DHR bei PEI (letzte Aktualisierung am 04.10.2017) (74)			

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.

Extrapolation der Patientenzahl für die Jahre 2019 bis 2022

Die Lebenserwartung der Patienten mit Hämophilie A ist in den letzten Jahren aufgrund der Therapiemöglichkeiten gestiegen (76). Für die Lebenserwartung der Hämophilie A-Patienten mit FVIII-Hemmkörpern wird von einer erhöhten Mortalitätswahrscheinlichkeit von 70 % ausgegangen (28) (siehe Kapitel 3.2.1). Es ist davon auszugehen, dass die Prävalenz der Hämophilie A stabil bleibt. Diese Annahme wurde durch das IQWiG bereits in vorherigen Nutzenbewertungen anerkannt (81).

Da die Anzahl der Hämophilie A-Patienten mit FVIII-Hemmkörpern beim DHR im Zeitraum von 2010 bis 2014 keinen Trend zeigt, wird zur Prognose des plausibelsten Wertes von einer vergleichbaren Prävalenz wie im Zeitraum von 2010 bis 2014 ausgegangen und der Median der Fallzahlen der Jahre 2010 – 2014 aus Tabelle 3-2 der Patienten mit FVIII-Hemmkörpern bis 2023 fortgeschrieben. Da Rundungsfehler von prognostizierten Prävalenzraten gravierender sind als die von Fallzahlen, wird die Prognose des plausibelsten Werts bis zum Jahr 2023, auf Basis von Fallzahlen erstellt.

Bei der Prognose einer Unter- und Obergrenze der Zielpopulation bis zum Jahr 2023 wird derselben Vorgehensweise wie bei der Prognose für das Kalenderjahr 2018 gefolgt. Als Untergrenze wird das Minimum der Fallzahlen des DHR (74), als Obergrenze die prognostizierten Patientenzahlen auf Basis einer einfachen linearen Regression verwendet (Tabelle 3-5). Bei der Bestimmung der Obergrenze werden die prognostizierten Prävalenzraten mit den Angaben zur Referenzbevölkerung des statistischen Bundesamts multipliziert. Dabei werden die überdurchschnittlich hohen Wanderungsgewinne seit 2012 berücksichtigt und die aktuelle Variante 2-A (G1-L1-W2015) der 13. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung verwendet (65, 80). Die prognostizierten Prävalenzraten und korrespondierenden Bevölkerungszahlen sind in Tabelle 3-7 dargestellt.

Tabelle 3-7: Verwendete Parameter zur Bestimmung einer Obergrenze der Zielpopulation

	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Prävalenzrate ^{1,2}	0,35	0,36	0,37	0,38	0,39	0,40
Männliche Bevölkerung ²	41.239.000	41.326.000	41.378.000	41.395.000	41.404.000	41.407.000

Bei allen Zahlen handelt es sich um gerundete ganze Zahlen
¹ Prognose auf Basis einer linearen Regression von eigens umgerechneten Fallzahlen (siehe Tabelle 3-5) (75). Quellen dafür sind Fallzahlen des DHR (74) und Referenzbevölkerung der Bevölkerungsforschung des Statistischen Bundesamts (65)
² Quelle: 13. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts (Variante G1-L1-W2015) (65)

Durch die Multiplikation der jährlichen Prävalenzrate mit der korrespondierenden männlichen Bevölkerung aus Tabelle 3-7 ergeben sich die Fallzahlen der Obergrenze.

In Tabelle 3-8 ist die geschätzte Entwicklung der Patienten mit Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern für die Jahre 2018 bis 2023 dargestellt.

Tabelle 3-8: Extrapolation der Anzahl der Patienten mit FVIII-Hemmkörpern in Deutschland im Zeitraum von 2018 – 2022

	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Untergrenze ^{1,2}	109	109	109	109	109	109
Plausibelster Wert ^{2,3}	117	117	117	117	117	117
Obergrenze ^{1,4}	145	149	153	157	161	164

¹ Berichte nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG), Angaben zu Personen mit angeborenen Hämostasestörungen der Jahre 2008 bis 2016, DHR bei PEI (letzte Aktualisierung am 17.05.2017) (74)
² Prognose auf Basis des Minimums der Fallzahlen des DHR (74)
³ Prognose auf Basis des Medians der Jahre 2010 bis 2014 der Fallzahlen des DHR (74)
⁴ Prognose auf Basis einer einfachen linearen Regression der Prävalenzrate des DHR. Eigene Umrechnung in Fallzahlen anhand der 13. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts (Variante G1-L1-W2015) (65)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-9: 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)
Emicizumab	117 ¹ 109 ² – 145 ³	101 ⁴ 94 ⁴ – 125 ⁴
¹ Prognose auf Basis des Medians der Jahre 2010 bis 2014 der Fallzahlen des DHR (74) ² Prognose auf Basis des Minimums der Fallzahlen des DHR (74) ³ Prognose auf Basis einer einfachen linearen Regression der Prävalenzrate des DHR (74) ⁴ Um die Gesamtzahl der GKV-Patienten zu schätzen, wurde die geschätzte Zielpopulation mit 0,863 multipliziert (82).		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 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.

Laut Bundesministerium für Gesundheit waren in Deutschland im Jahr 2016 im Durchschnitt rund 86,3 % der Bevölkerung (82.753.000) in der GKV versichert (71.404.631) (65, 82). Um die Gesamtzahl der GKV-Patienten zu schätzen, wurde die geschätzte Zielpopulation mit 0,863 multipliziert. Die Gültigkeit dieses Schätzers für den Anteil der gesetzlich krankenversicherten Patienten in Deutschland wird auch für die Jahre nach 2018 bis 2023 angenommen.

Damit beträgt die Schätzung für die Gesamtanzahl der GKV-Patienten mit Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern, die im Jahr 2018 für eine Behandlung mit Emicizumab in Frage kommen 101 (mindestens 94, höchstens 125) Patienten (Tabelle 3-9).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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.

Auf Basis obiger Berechnungen wurden 101 (mindestens 94, höchstens 125) GKV-versicherte Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern geschätzt, die für eine Behandlung mit Emicizumab in Frage kommen (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: 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
Emicizumab	Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	Erheblicher Zusatznutzen	101 (94-125)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Tabelle 3-11: GKV-Patienten mit Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern, die für eine Therapie mit Emicizumab in Frage kommen, Prognose für das Kalenderjahr 2018

		Anzahl Patienten
A	Männliche Bevölkerung ¹	41.239.000
B	Anzahl der Hämophilie A-Patienten mit FVIII-Hemmkörpern	117 ² (109 ³ – 145 ⁴)
C	86,3 % ⁵ von A sind GKV-Patienten	101 (94-125)
¹ Prognose auf Basis einer linearen Regression von eigens umgerechneten Fallzahlen (siehe Tabelle 3-5) (75). Quelle sind Fallzahlen des DHR (74) und Referenzbevölkerung der Bevölkerungsfortschreibung des Statistischen Bundesamts (65) ² Prognose auf Basis des Medians der Jahre 2010 bis 2014 der Fallzahlen des DHR (74) ³ Prognose auf Basis des Minimums der Fallzahlen des DHR (74) ⁴ Prognose auf Basis einer einfachen linearen Regression der eigens berechneten Prävalenzrate auf Basis der Fallzahlen des DHR (74) ⁵ Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (82)		

Auf Basis eines prävalenzbasierten epidemiologischen Modells wurden 101 GKV-versicherte Patienten mit Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern für 2018 ermittelt, die für eine Behandlung mit Emicizumab in Frage kommen. Um der Unsicherheit hinsichtlich des Anteils der Patienten Rechnung zu tragen, wurde eine entsprechende Bandbreite (94–101–125) der GKV-versicherten Patienten angegeben. Der Median (101) wurde als plausibelster Wert zur Berechnung des Versorgungsanteils weiter verwendet.

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.

Die epidemiologischen Daten zur Prävalenz der Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern stützen sich auf das DHR, da dies die valide Quelle ist, die die Abschätzung der Anzahl dieser Patienten in Deutschland mit der größten Genauigkeit erlaubt. Im DHR werden medizinische Daten von Patienten mit Hämophilie A, Hämophilie B, von Willebrand-Syndrom oder anderen Gerinnungsfaktormangelkrankungen registriert. Das Register wurde als Online-Datenbank umgesetzt, um dem Benutzer (hämophiliebehandelnde ärztliche Person) die Meldung seiner Patientendaten so komfortabel wie möglich zu gestalten. Um gleichzeitig der gesetzlichen Verpflichtung nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG) nachkommen zu können, ist das DHR so konzipiert, dass die Angaben zur Anzahl von Hämophiliepatienten in Deutschland und deren Verbrauch von Gerinnungspräparaten im Jahresrhythmus ausgewertet werden (74, 83).

Die Angaben zur Inzidenz und Mortalität konnten durch eine orientierende Literaturrecherche gewonnen werden (16, 28, 5, 69–73, 76, 77). Die Ein- und Ausschlusskriterien sind im Roche Technischen Dokument (75) dargestellt.

Die Daten zur Bevölkerung wurden bei der Webseite des Statistischen Bundesamtes abgerufen. Für die Bestimmung der männlichen deutschen Bevölkerung von 2010 bis 2014 wurde die Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011-Fachserie 1 Reihe 1.3-2015 verwendet. Für die Bevölkerungsprognosen ab 2018 wurde die 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Variante G1-L1-W1-W2015) verwendet (65).

Der Anteil der GKV-versicherten Patienten wurde auf Basis der Statistiken des Bundesministerium für Gesundheit (BMG) und der Bevölkerungsprognose (13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, Variante G1-L1-W1-W2015) berechnet (65, 82).

Auf Basis eines prävalenzbasierten epidemiologischen Modells mit mehreren Schritten wurde die Anzahl der in der GKV versicherten Patienten mit Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern ermittelt, die für eine Therapie mit Emicizumab in Frage kommen.

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. Kempton CL, Soucie JM, Abshire TC. Incidence of inhibitors in a cohort of 838 males with hemophilia A previously treated with factor VIII concentrates. *J Thromb Haemost* 2006; 4(12):2576–81.
2. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: Diagnosis, treatments, and its complications. *The Lancet* 2016; 388(10040):187–97.
3. Pavlova A, Brondke H, Musebeck J, Pollmann H, Srivastava A, Oldenburg J. Molecular mechanisms underlying hemophilia A phenotype in seven females. *J Thromb Haemost* 2009; 7(6):976–82.
4. Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias--from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med* 2001; 344(23):1773–9.
5. World Federation of Hemophilia (WFH). PROTOCOLS FOR THE TREATMENT OF HEMOPHILIA AND VON WILLEBRAND DISEASE: Third Edition; [Hemophilia of Georgia, USA] 2008; (14).
6. Livnat T, Barg AA, Levy-Mendelovich S, Kenet G. Rare bleeding disorders-old diseases in the era of novel options for therapy. *Blood Cells Mol Dis* 2017.
7. Kasper CK, Aledort L, Aronson D, Counts R, Edson JR, van Eys J et al. Proceedings: A more uniform measurement of factor VIII inhibitors. *Thromb Diath Haemorrh* 1975; 34(2):612.
8. Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den Berg M, Mauser-Bunschoten E. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII: C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb Haemost* 1995; 73(2):247–51.
9. Collins PW, Chalmers E, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization. *Br J Haematol* 2013; 160(2):153–70.
10. Pabinger I, Heisteringer M, Muntean W, Reitter-Pfoertner S-E, Rosenlechner S, Schindl T et al. Hämophiliebehandlung in Österreich. *Wien Klin Wochenschr* 2015; 127 Suppl 3:S115-30.
11. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten: Kapitel 6: Faktor-VIII-Konzentrate, Faktor-VIII-/von Willebrand-Faktor-Konzentrate, Faktor-IX-Konzentrate, aktivierte Prothrombinkomplex-Konzentrate. 4., überarb. Aufl. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2014.
12. van den Berg HM. Epidemiological aspects of inhibitor development redefine the clinical importance of inhibitors. *Haemophilia* 2014; 20(Suppl 4):76–9.
13. Franchini M, Coppola A, Rocino A, Santagostino E, Tagliaferri A, Zanon E et al. Systematic review of the role of FVIII concentrates in inhibitor development in

- previously untreated patients with severe hemophilia a: A 2013 update. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39(7):752–66.
14. 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.
 15. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, El-Beshlawy A, Elalfy M, Ramanan V et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med* 2016; 374(21):2054–64.
 16. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: A systematic review. *Haemophilia* 2003; 9(4):418–35.
 17. Gouw SC, van den Berg HM, Oldenburg J, Astermark J, Groot PG de, Margaglione M et al. F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe hemophilia A: Systematic review and meta-analysis. *Blood* 2012; 119(12):2922–34.
 18. van Velzen AS, Eckhardt CL, Hart DP, Peters M, Rangarajan S, Mancuso ME et al. Inhibitors in nonsevere haemophilia A: Outcome and eradication strategies. *Thromb Haemost* 2015; 114(1):46–55.
 19. Viel KR, Ameri A, Abshire TC, Iyer RV, Watts RG, Lutcher C et al. Inhibitors of factor VIII in black patients with hemophilia. *N Engl J Med* 2009; 360(16):1618–27.
 20. Carpenter SL, Michael Soucie J, Sterner S, Presley R. Increased prevalence of inhibitors in Hispanic patients with severe haemophilia A enrolled in the Universal Data Collection database. *Haemophilia* 2012; 18(3):e260-5.
 21. Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G, Ettinghausen CE, Tedgard U, van den Berg HM. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: The CANAL cohort study. *Blood* 2007; 109(11):4693–7.
 22. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, Giangrande PLF, Hill FGH, Hay CRM et al. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood* 2007; 110(3):815–25.
 23. Valentino LA. Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy. *J Thromb Haemost* 2010; 8(9):1895–902.
 24. van Velzen AS, Eckhardt CL, Streefkerk N, Peters M, Hart DP, Hamulyak K et al. The incidence and treatment of bleeding episodes in non-severe haemophilia A patients with inhibitors. *Thromb Haemost* 2016; 115(3):543–50.
 25. Gomez K, Klamroth R, Mahlangu J, Mancuso ME, Mingot ME, Ozelo MC. Key issues in inhibitor management in patients with haemophilia. *Blood Transfus* 2014; 12(Suppl 1):s319-29.
 26. Soucie JM, Cianfrini C, Janco RL, Kulkarni R, Hambleton J, Evatt B et al. Joint range-of-motion limitations among young males with hemophilia: Prevalence and risk factors. *Blood* 2004; 103(7):2467–73.
 27. Morfini M, Haya S, Tagariello G, Pollmann H, Quintana M, Siegmund B et al. European study on orthopaedic status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2007; 13(5):606–12.

28. Walsh CE, Soucie JM, Miller CH. Impact of inhibitors on hemophilia A mortality in the United States. *Am J Hematol* 2015; 90(5):400–5.
29. Caram C, Souza RG de, Sousa JC de, Araújo Pereira T, do Amaral Cerqueira AM, van der Bom JG et al. The long-term course of factor VIII inhibitors in patients with congenital haemophilia A without immune tolerance induction. *Thromb Haemost* 2011; 105(1):59–65.
30. Kempton CL, Meeks SL. Toward optimal therapy for inhibitors in hemophilia. *Blood* 2014; 124(23):3365–72.
31. Hay CRM, DiMichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood* 2012; 119(6):1335–44.
32. Astermark J. Immune tolerance induction in patients with hemophilia A. *Thromb Res* 2011; 127 Suppl 1:S6-9.
33. Reipert BM, van Helden PMW, van den Helden PMW, Schwarz H-P, Hausl C. Mechanisms of action of immune tolerance induction against factor VIII in patients with congenital haemophilia A and factor VIII inhibitors. *Br J Haematol* 2006; 136(1):12–25.
34. Khair K, Ranta S, Thomas A, Lindvall K. The impact of clinical practice on the outcome of central venous access devices in children with haemophilia. *Haemophilia* 2017; 23(4):e276-e281.
35. Hay CR, Ludlam CA, Colvin BT, Hill FG, Preston FE, Wasseem N et al. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. UK Haemophilia Centre Directors Organisation. *Thromb Haemost* 1998; 79(4):762–6.
36. Kempton CL, Allen G, Hord J, Kruse-Jarres R, Pruthi RK, Walsh C et al. Eradication of factor VIII inhibitors in patients with mild and moderate hemophilia A. *Am J Hematol* 2012; 87(9):933–6.
37. Mariani G, Kroner B. Immune tolerance in hemophilia with factor VIII inhibitors: Predictors of success. *Haematologica* 2001; 86(11):1186–93.
38. DiMichele DM, Kroner BL. The North American Immune Tolerance Registry: Practices, outcomes, outcome predictors. *Thromb Haemost* 2002; 87(1):52–7.
39. Lenk H. The German Registry of immune tolerance treatment in hemophilia--1999 update. *Haematologica* 2000; 85(10 Suppl):45–7.
40. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: The FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood* 2007; 109(2):546–51.
41. DiMichele D. The North American Immune Tolerance Registry: Contributions to the thirty-year experience with immune tolerance therapy. *Haemophilia* 2009; 15(1):320–8.
42. Oldenburg J, Jiménez-Yuste V, Peiró-Jordán R, Aledort LM, Santagostino E. Primary and rescue immune tolerance induction in children and adults: A multicentre international study with a VWF-containing plasma-derived FVIII concentrate. *Haemophilia* 2014; 20(1):83–91.

43. Brackmann HH, Gormsen J. Massive factor-VIII infusion in haemophiliac with factor-VIII inhibitor, high responder. *Lancet* 1977; 2(8044):933.
44. Valentino LA, Kempton CL, Kruse-Jarres R, Mathew P, Meeks SL, Reiss UM. US Guidelines for immune tolerance induction in patients with haemophilia a and inhibitors. *Haemophilia* 2015; 21(5):559–67.
45. Teitel JM, Sholzberg M. Current status and future prospects for the prophylactic management of hemophilia patients with inhibitor antibodies. *Blood Rev* 2013; 27(2):103–9.
46. Allain JP, Frommel D, Bosser C, Gazengel C, Larrieu MJ, Sultan Y. The role of HIV infectivity and composition of factor VIII concentrates on the immunity of haemophiliacs positive for HIV antibodies. *Vox Sang* 1987; 53(1):37–43.
47. Leissinger CA, Singleton T, Kruse-Jarres R. How I use bypassing therapy for prophylaxis in patients with hemophilia A and inhibitors. *Blood* 2015; 126(2):153–9.
48. Hoffman M, Dargaud Y. Mechanisms and monitoring of bypassing agent therapy. *J Thromb Haemost* 2012; 10(8):1478–85.
49. Schneiderman J, Nugent DJ, Young G. Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrate and recombinant factor VIIa in patients with severe haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2004; 10(4):347–51.
50. Shire Deutschland GmbH. Fachinformation FEIBA NF (Faktor II, IX und X in vorwiegend nicht aktivierter Form sowie aktivierten Faktor VII): Stand Dezember 2017.
51. Novo Nordisk A/S. Fachinformation NovoSeven® (Eptacog alfa): Stand Dezember 2016.
52. DeKoven M, Karkare S, Lee WC, Kelley LA, Cooper DL, Pham H et al. Impact of haemophilia with inhibitors on caregiver burden in the United States. *Haemophilia* 2014; 20(6):822–30.
53. Lindvall K, Mackensen S von, Elmstahl S, Khair K, Stain AM, Ljung R et al. Increased burden on caregivers of having a child with haemophilia complicated by inhibitors. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61(4):706–11.
54. López-Fernández MF, Altisent Roca C, Álvarez-Román MT, Canaro Hirnyk MI, Mingot-Castellano ME, Jiménez-Yuste V et al. Spanish Consensus Guidelines on prophylaxis with bypassing agents in patients with haemophilia and inhibitors. *Thromb Haemost* 2016; 115(5):872–95.
55. Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E, Bianco RP, Lissitchkov T, Rusen L et al. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *Journal of thrombosis and haemostasis* 2007; 5(9):1904–13.
56. Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med* 2011; 365(18):1684–92.

57. Schramm W, ROYAL S, Kroner B, Berntorp E, Giangrande P, Ludlam C et al. Clinical outcomes and resource utilization associated with haemophilia care in Europe. *Haemophilia* 2002; 8(1):33–43.
58. Carcao MD, Avila L, Leissingner C, Blanchette VS, Aledort L. An International Prophylaxis Study Group (IPSG) survey of prophylaxis in inhibitor positive children/adults with severe haemophilia. *Haemophilia* 2017.
59. Roche Pharma AG. Fachinformation Hemlibra (Emicizumab): Stand März 2018.
60. Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, Mamonov V, Phillips J, Guzman-Becerra N et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia* 2014; 20(1):65–72.
61. Gringeri A, Mantovani LG, Scalone L, Mannucci PM. Cost of care and quality of life for patients with hemophilia complicated by inhibitors: The COCIS Study Group. *Blood* 2003; 102(7):2358–63.
62. Scalone L, Mantovani LG, Mannucci PM, Gringeri A. Quality of life is associated to the orthopaedic status in haemophilic patients with inhibitors. *Haemophilia* 2006; 12(2):154–62.
63. DiMichele DM, Hay CRM. The international immune tolerance study: A multicenter prospective randomized trial in progress. *Journal of thrombosis and haemostasis* 2006; 4(10):2271–3.
64. Raffini L, Manno C. Modern management of haemophilic arthropathy. *Br J Haematol* 2007; 136(6):777–87.
65. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Aktualisierte Rechnung auf Basis 2015; 2017. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Vorausberechnung/Bevoelkerung/BevoelkerungBundeslaender2060_Aktualisiert_5124207179005.xlsx?__blob=publicationFile [aufgerufen am: 26.01.2018].
66. Eckhardt CL, van Velzen AS, Peters M, Astermark J, Brons PP, Castaman G et al. Factor VIII gene (F8) mutation and risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A. *Blood* 2013; 122(11):1954–62.
67. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, Escuriola C, Cid AR, Claeysens-Donadel S et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med* 2013; 368(3):231–9.
68. Collins PW, Palmer BP, Chalmers EA, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S et al. Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe hemophilia A, 2000-2011. *Blood* 2014; 124(23):3389–97.
69. Bolton-Maggs PHB. Optimal haemophilia care versus the reality. *Br J Haematol* 2006; 132(6):671–82.
70. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PHB, 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.

71. Hesse J, Haschberger B, Heiden M, Seitz R, Schramm W. Neue Daten aus dem Deutschen Hämophileregister. *Hämostaseologie* 2013; 33.
72. Kulkarni R, Soucie JM. Pediatric hemophilia: A review. *Semin Thromb Hemost* 2011; 37(7):737–44.
73. Mackensen S von, Kalnins W, Krucker J, Weiss J, Miesbach W, Albisetti M et al. Haemophilia patients' unmet needs and their expectations of the new extended half-life factor concentrates. *Haemophilia* 2017; 23(4):566–74.
74. Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Bericht nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG): Angaben zu Patienten mit angeborenen Hämostasestörungen der Jahre 2008 bis 2016; [Stand der Daten: 21.09.2017]; 04.10.2017; URL: http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/dhr-deutsches-haemophileregister/deutsches-haemophileregister-dhr-tabellen-abbildungen-tfg21-2008-2016.zip;jsessionid=490E0B28F83A171A99F87C5FA20D7D46.2_cid344?__blob=publicationFile&v=13.
75. Roche Pharma AG. Technisches Dokument; 2018.
76. Young G. New challenges in hemophilia: long-term outcomes and complications. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012:362–8.
77. Schramm W, Rieger A. Morbidität und Mortalität der Hämophilie-Patienten in Deutschland. Update 2010/2011. *Hamostaseologie* 2012; 32 Suppl 1:S5-11.
78. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung: Bevölkerung seit 1950 nach Geschlecht; 2015. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Bevoelkerungsfortschreibung2010130157005.xls;jsessionid=AA6E5FA6495A3F397F1211DFBDE6505C.InternetLive1?__blob=publicationFile [aufgerufen am: 26.01.2018].
79. World Federation of Hemophilia (WFH). Report on the Annual Global Survey 2014; 2015.
80. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung in Deutschland voraussichtlich auf 82,8 Millionen gestiegen; 2017. URL: https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2017/01/PD17_033_12411pdf.pdf;jsessionid=EDC8AF55CFE3DE1B2F6B669950F1B800.InternetLive1?__blob=publicationFile [aufgerufen am: 26.01.2018].
81. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). A17-03 - Lonoctocog alfa - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0; 2017.
82. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2016 2017.
83. Paul-Ehrlich-Institut (PEI). DHR - Deutsches Hämophileregister: Was ist das DHR?; 2018. URL: <https://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-deutsches-haemophileregister-node.html> [aufgerufen am: 29.01.2018].

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 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Der Zusatznutzen ist für die gesamte Patientenpopulation im Anwendungsgebiet von Emicizumab therapeutisch bedeutsam. Die Zielpopulation und die Patientenpopulation mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind somit identisch. Die in Tabelle 3-12 dargestellten Behandlungen und die Behandlungsdauer gelten – wie im weiteren Verlauf des Modul 3 – für die gesamte beschriebene Patientenpopulation.

Bei der Behandlung der Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern werden zwei unterschiedliche Therapieregime angewendet, die prophylaktische Behandlung zur

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Vermeidung von Blutungen und die Bedarfsbehandlung. Durch den G-BA wurden patientenindividuell die Routineprophylaxe mit dem Bypassing-Präparat FEIBA NF oder die Therapie mit einem rekombinanten oder plasmatischen FVIII-Präparat in höherer Dosis als ZVT definiert. In Kapitel 3.1.2 werden die Gründe für die Erweiterung der vom G-BA vorgegebenen ZVT um die Bedarfsbehandlung ausführlich erläutert. Die Bedarfsbehandlung für Hämophilie A-Patienten mit FVIII-Hemmkörpern ist in ihrer Dosierung und Häufigkeit der Anwendung individuell unterschiedlich. Diese Individualität führt dazu, dass die Kosten der Bedarfsbehandlung nicht als Durchschnittskosten darstellbar sind. In den vier bereits erfolgten (frühen) Nutzenbewertungen in der Hämophilie A wurde dies jeweils auch in den tragenden Gründen des G-BA bestätigt (1–4) und ist auch auf die Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern übertragbar. Bei der Darstellung der Kosten in den folgenden Kapiteln wird daher nur die prophylaktische Therapie berücksichtigt.

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (Emicizumab und ZVT (Prophylaxe))*

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus*	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung [Tage]
Zu bewertendes Arzneimittel				
Emicizumab (Hemlibra®) (5)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	1 x wöchentlich	kontinuierlich	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bypassing-Präparat				
Humanplasmaprotein mit einer Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität (FEIBA NF) (6)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	2 x täglich bis 3 x wöchentlich	kontinuierlich	1
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Hochdosis)				
Rurioctocog alfa pegol (ADYNOVI) (7)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	2 x wöchentlich	kontinuierlich	1
Lonoctocog alfa (AFSTYLA) (8)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	3 x wöchentlich	kontinuierlich	1
Octocog alfa (z. B. Kovaltry®) (9)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	3 x wöchentlich	kontinuierlich	1
Octocog alfa (KOGENATE® Bayer, Helixate® NexGen, Recombinate Antihämophilie Faktor) (10–12)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	alle 2 Tage	kontinuierlich	1
Octocog alfa (ADVATE) (13)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	alle 2 Tage	kontinuierlich	1
Octocog alfa (Ibias®) (14)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	3 x wöchentlich	kontinuierlich	1
Efmoroctocog alfa (ELOCTA®) (15)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	alle 3 Tage	kontinuierlich	1
Moroctocog alfa (ReFacto AF®) (16)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	alle 2 Tage	kontinuierlich	1

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus*	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung [Tage]
Turoctocog alfa (NovoEight®) (17)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	3 x wöchentlich	kontinuierlich	1
Simoctocog alfa (Nuwiq, Vihuma®) (18, 19)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	alle 2 Tage	kontinuierlich	1
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII (Hochdosis)				
Humanplasmatische Präparate**	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	alle 2 Tage	kontinuierlich	1

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.

*: Bei jüngeren Patienten können patientenindividuell kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.
 **: Es sind folgende Fertigarzneimittel verfügbar: Beriate®, Faktor VIII SDH Intersero, Fanhdi®, Haemate® P, Haemoctin® SDH, IMMUNATE, IMMUNATE STIM plus®, OCTANATE, Optivate®, Voncento, Wilate (20–29).

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

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe in Tabelle 3-12 bezieht sich auf die, in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Zielpopulation. Die Angaben zur Ermittlung des Durchschnittsgewichts der Patienten, basierend auf der Altersverteilung nach Kindern/jugendlichen und erwachsenen Patienten finden sich im folgenden Abschnitt 3.3.2.

Emicizumab

Die Angaben zur Therapie wurden der Fachinformation von Emicizumab entnommen (5).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Angaben zu den Vergleichstherapien wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (6–29).

Für eine Behandlung mit plasmatischen oder rekombinanten FVIII-Präparaten in höherer Dosis sind in den jeweiligen Fachinformationen keine genauen Dosierungsempfehlungen vorgegeben. Um eine Unterschätzung der Therapiekosten zu vermeiden, ist jeweils der oberste Wert der Dosierungsempfehlungen für eine prophylaktische Behandlung bei Vorliegen einer schweren Hämophilie A gemäß Fachinformation angegeben. Diese setzt sich zusammen aus der höchsten Dosierung pro Gabe sowie der höchsten Anzahl an Behandlungstagen pro Jahr.

Zur prophylaktischen Behandlung mit FVIII-Präparaten sieht beispielsweise die Fachinformation von Fanhdi® eine Dosierung von üblicherweise 20 bis 40 Internationale Einheiten (I.E.) FVIII/kg Körpergewicht in Intervallen von zwei bis drei Tagen vor (29). Roche definiert die Hochdosis für die prophylaktische Behandlung in diesem Fall als eine Gabe von 40 I.E. FVIII/kg Körpergewicht alle zwei Tage.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (Emicizumab und ZVT)

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus*	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) [Tage]
Zu bewertendes Arzneimittel			
Emicizumab (Hemlibra®)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	1 x wöchentlich	52
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Bypassing-Präparat			
Humanplasmaprotein mit einer Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität (FEIBA NF)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	2 x täglich bis 3 x wöchentlich	156-365
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Hochdosis)			
Rurioctocog alfa pegol (ADYNOVI)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	2 x wöchentlich	104
Lonoctocog alfa (AFSYTLA)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	3 x wöchentlich	156
Octocog alfa (Kovaltry®)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	3 x wöchentlich	156
Octocog alfa (KOGENATE® Bayer, Helixate® NexGen, Recombinate Antihämophilie Faktor)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	alle 2 Tage	182
Octocog alfa (ADVATE)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	alle 2 Tage	182
Octocog alfa (Iblis)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	3 x wöchentlich	156
Efmoroctocog alfa (ELOCTA)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	alle 3 Tage	121
Moroctocog alfa (ReFacto AF®)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	alle 2 Tage	182
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	3 x wöchentlich	156
Simoctocog alfa (Nuwiq, Vihuma®)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	alle 2 Tage	182
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII (Hochdosis)			
Humanplasmatische Präparate**	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	alle 2 Tage	182
*: Bei jüngeren Patienten können patientenindividuell kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein. **: Es sind folgende Fertigarzneimittel verfügbar: Beriate®, Faktor VIII SDH Intersero, Fanhdi®, Haemate® P, Haemocitin® SDH, IMMUNATE STIM plus®, OCTANATE, Optivate®, Voncento, Wilate.			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

(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 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (Emicizumab und ZVT)

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Behandlung* (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD)****
Zu bewertendes Arzneimittel				
			[mg]	[mg]
Emicizumab (Hemlibra®) 1,5 mg /kg KG 1 x wöchentlich**	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	52	105	5.460
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
			[I.E.]	[I.E.]
Bypassing-Präparat				
Humanplasmaprotein mit einer Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität (FEIBA NF) 50 - 100 E./kg KG 2 x täglich bis 3 x wöchentlich	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	156-365	3.500-13.000	546.000-4.745.000
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (nur Hochdosis)				
Rurioctocog alfa pegol (ADYNOVI)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	104	3.500	364.000
Lonoctocog alfa (AFSTYLA) 50 I.E./kg KG 3 x wöchentlich	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	156	3.250	507.000
Octocog alfa (z. B. Kovaltry®) 40 I.E./kg KG 3 x wöchentlich	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	156	2.500	390.000
Octocog alfa (KOGENATE® Bayer, Helixate® NexGen, Recombinate Antihämophilie Faktor) 40 I.E./kg KG alle 2 Tage	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	182	2.500	455.000
Octocog alfa (ADVATE) 40 I.E./kg KG alle 2 Tage	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	182	2.500	455.000
Octocog alfa (Ibias) 40 I.E./kg KG 3 x wöchentlich	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	156	2.500	390.000
Efmoroctocog alfa (ELOCTA) 50 I.E./kg KG alle 3 Tage	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	121	3.075	393.250
Moroctocog alfa (ReFacto AF®) 40 I.E./kg KG alle 2 Tage	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	182	2.500	455.000
Turoctocog alfa (NovoEight®) 50 I.E./kg KG 3 x wöchentlich	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	156	3.250	507.000

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Simoctocog alfa (Nuwiq, Vihuma [®]) 40 I.E./kg KG alle 2 Tage	Patienten mit Hämophilie A und FVIII- Hemmkörpern	182	2.500	455.000
Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Behand- lung* (ggf. Spanne)	Jahresdurch- schnitts- verbrauch pro Patient (DDD)****
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII (Hochdosis)				
humanplasmatische Präparate*** 40 I.E./kg KG alle 2 Tage	Patienten mit Hämophilie A und FVIII- Hemmkörpern	182	2.500	455.000
<p>I.E.: Internationale Einheiten; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm *: Bei jüngeren Patienten können patientenindividuell kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein. Mittleres Körpergewicht (männlich): Mikrozensus 2013: Erwachsene: 84,3 kg, 12 – < 18 Jahre: 61,7 kg, 6 – < 12 Jahre: 32,4 kg, < 6 Jahre: 15 kg. **: Nichtberücksichtigung einer einmaligen Initiierungs-Dosis über 4 Wochen von 3 mg/kg KG 1 x wöchentlich. ***: Es sind folgende Fertigarzneimittel verfügbar: Beriate[®], Faktor VIII SDH Intersero, Fanhdi[®], Haemate[®] P, Haemocitin SDH[®], IMMUNATE STIM plus[®], OCTANATE, Optivate[®], Voncento, Wilate. ****: Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wird angegeben als Anzahl der verbrauchten Durchstechflaschen nach wirtschaftlichster Stückelung.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wird als Anzahl der verbrauchten Durchstechflaschen nach wirtschaftlichster Stückelung pro Gabe angegeben.

Herleitung des Verbrauchs pro Behandlung

Gemäß Fachinformationen erfolgt die Dosierung nach Körpergewicht. Zur Ermittlung des durchschnittlichen Verbrauchs wird daher das durchschnittliche Körpergewicht eines Hämophilie A-Patienten als Grundlage verwendet und erfolgt nicht nach Defined Daily Doses (DDD). Damit wird der gängigen Praxis des G-BA in den vergangenen frühen Nutzenbewertungsverfahren im Indikationsgebiet Hämophilie A gefolgt.

Für das Körpergewicht wird das durchschnittliche Gewicht (gerundet auf eine Nachkommastelle) der männlichen Bevölkerung gemäß des Mikrozensus des statistischen Bundesamtes in der aktuellen amtlichen Fassung von 2013 herangezogen. Dieses beträgt für die erwachsene männliche Bevölkerung 84,3 kg, für Kinder liegt kein Durchschnittsgewicht vor (30). Zur Ermittlung des Körpergewichts dieser Patientengruppe wird vereinfacht auf den Mittelwert zwischen der jüngsten Altersgruppe (Unter 1 Jahr = 7,9 kg) und der ältesten Altersgruppe (17 bis unter 18 Jahre = 69,8 kg) zurückgegriffen. Dieser beläuft sich auf 40,7 kg (30).

Anhand der Angaben zur Altersverteilung im DHR (31) wird anschließend das Durchschnittsgewicht eines Hämophilie A-Patienten mit FVIII-Hemmkörpern berechnet. Es ergibt sich bei einer Verteilung der Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern von 47,7 % erwachsene Patienten (mit einem Durchschnittsgewicht von 84,3 kg) und 52,3 %

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Kindern und Jugendlichen (mit einem Durchschnittsgewicht von 40,7 kg) ein Gesamtdurchschnittsgewicht von 61,5 kg.

Emicizumab

Für die Behandlung mit Emicizumab wird in der Fachinformation eine Dosierung von 1,5 mg / kg KG 1 x wöchentlich vorgesehen. Hieraus resultiert ein Verbrauch pro Gabe eines durchschnittlichen Patienten mit einem Körpergewicht von 61,5 kg in Höhe von 92,25 mg.

Emicizumab wird in verschiedenen Packungsgrößen vertrieben (30 mg, 60 mg, 105 mg, 150 mg). Bei einem durchschnittlichen Bedarf pro Patient von 92,25 mg Emicizumab pro Gabe ist eine Durchstechflasche á 105 mg notwendig.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Für die Behandlung mit den ZVT wurde die Berechnung unter Verwendung der jeweiligen Fachinformationen und der verfügbaren Packungsgrößen analog zu Emicizumab durchgeführt.

Herleitung Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient berechnet sich aus der Anzahl der Behandlungstage des Patienten pro Jahr (siehe Tabelle 3-14) und der Anzahl der Durchstechflaschen pro Behandlung (siehe Tabelle 3-15).

Emicizumab

Unter Annahme einer kontinuierlichen Therapie ergeben sich für Emicizumab bei einer einmal wöchentlichen Gabe 52 Behandlungstage pro Jahr. Insgesamt ergibt sich pro Patient bei einem Verbrauch von einer Durchstechflasche pro Gabe ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 52 Durchstechflaschen á 105 mg.

Da es sich bei der prophylaktischen Therapie von Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern um eine chronische Behandlung handelt, wird die laut Fachinformation vorgesehene einmalige Initiierungsdosis über vier Wochen von 3 mg / kg KG 1 x wöchentlich nicht berücksichtigt, da diese ausschließlich im ersten Behandlungsjahr anfällt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für die ZVT wurde die Kostenberechnung unter der Berücksichtigung der jeweiligen Fachinformationen analog zu Emicizumab durchgeführt.

Da die jeweiligen Fachinformationen keine exakte Dosierungsempfehlung für eine Behandlung mit FVIII-Präparaten in höherer Dosis enthalten, wurden für die Darstellung der Kosten für die Behandlung mit plasmatischen oder rekombinanten Blutgerinnungsfaktor VIII Präparaten die maximal möglichen Dosierungen und Applikationshäufigkeiten für eine prophylaktische Behandlung der jeweiligen Fachinformationen verwendet. Etwaige höhere Dosierungsempfehlungen für lediglich einen Teil der relevanten Population (z.B. Kinder) bleiben dabei unberücksichtigt.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-15: Kalkulation des Verbrauchs an Durchstechflaschen pro Gabe (Emicizumab und ZVT)

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Packungseinheiten für alle Altersklassen	Anzahl an Packungseinheiten pro Gabe
Zu bewertendes Arzneimittel				
		[mg]	[mg/Flasche]	
Emicizumab (Hemlibra®)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	105	30	
			60	
			105	1
			150	
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
		[I.E.]	[I.E./Flasche]	
Bypassing Agent				
Humanplasma Protein mit einer Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität (FEIBA NF)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	3.500-13.000	500	1 / 2
			1.000	3 / 12
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Hochdosis)				
Rurioctog alfa pegol (ADYNOVI)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	3.500	500	1
			1.000	1
			2.000	1
Lonoctocog alfa (AFSTYLA)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	3.250	250	1
			500	
			1.000	
			1.500	
			2.000	
			3.000	1
Octocog alfa (z. B. Kovaltry®)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	2.500	250	
			500	1
			1.000	
			2.000	1
Octocog alfa (KOGENATE® Bayer, Helixate® NexGen, Recombinate Antihämophilie Faktor)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	2.500	250	
			500	1
			1.000	
			2.000	1
Octocog alfa (ADVATE)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	2.500	250	
			500	1
			1.000	
			1.500	
			2.000	1
Octocog alfa (Iblias)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	2.500	250	
			500	1
			1.000	
			2.000	1
Efmoctocog alfa (ELOCTA)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	3.250	250	1
			500	
			1.000	
			1.500	
			2.000	
			3.000	1

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Packungseinheiten für alle Altersklassen	Anzahl an Packungseinheiten pro Gabe
Moroctocog alfa (ReFacto AF [®])	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	2.500	250	
			500	1
			1.000	
			2.000	1
			3.000	
Turoctocog alfa (NovoEight [®])	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	3.250	250	1
			500	
			1.000	
			1.500	
			2.000	
Simoctocog alfa (Nuwiq, Vihuma [®])	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	2.500	250	
			500	1
			1.000	
			2.000	1
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII (Hochdosis)				
Humanplasmatische Präparate (z.B. Fanhdi [®])**	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	2.500	250	
			500	
			1.000	1
			1.500	1

** : Beispielhaft wird für die humanplasmatischen Präparate das Präparat Fanhdi[®] angezeigt, welches im Gesamtüberblick das wirtschaftlichste Produkt dieser Produktklasse darstellt. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar (Beriate[®], Faktor VIII SDH Intersero, Fanhdi[®], Haemate[®] P, Haemocitin SDH[®], IMMUNATE STIM plus[®], OCTANATE, Optivate[®], Voncento, Wilate)

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 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.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-16: Kosten von Emicizumab und der ZVT

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Kosten pro Packung*		
	[mg]	[PZN]	[€]
Zu bewertendes Arzneimittel			
Emicizumab (Hemlibra®) 1,5 mg/kg KG 1 x wöchentlich**	30 60 105 150	12892736 10183534 12892713 10184029	2.896,93 5.738,32 10.000,40 14.262,46
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
	[I.E.]	[PZN]	[€]
Bypassing-Präparat			
Humanplasma Protein mit einer Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität (FEIBA NF) (32) 50 - 100 I.E./kg KG 2 x täglich bis 3 x wöchentlich	500 1.000	04983181 04983206	803,25 1.606,50
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Hochdosis)			
Rurioctocog alfa pegol (ADYNOVI) (32) 50 I.E./kg KG 2 x wöchentlich	500 1.000 2.000	12571877 12571883 12571908	696,15 1.392,30 2.784,60
Lonoctocog alfa (AFSTYLA) (32) 50 I.E./kg KG 3 x wöchentlich	250 500 1.000 1.500 2.000 3.000	12503522 12503539 12503545 12503597 12503574 12503580	276,08 552,16 1.104,32 1.656,48 2.208,64 3.312,96
Octocog alfa (z.B. Kovaltry®)(32) 40 I.E./kg KG 3 x wöchentlich	250 500 1.000 2.000 3.000	11083271 11083302 11083319 11083325 11083331	326,54 653,07 1.306,14 2.612,29 3.918,43
Octocog alfa (z.B. KOGENATE® Bayer)*** (32) 40 I.E./kg KG alle 2 Tage	250 500 1.000 2.000 3.000	11130467 11130473 11130496 11130504 11130510	326,54 653,07 1.306,14 2.612,29 3.918,43
Octocog alfa (ADVATE) (32) 40 I.E./kg KG alle 2 Tage	250 500 1.000 1.500 2.000 3.000	04007217 04007223 04007246 04007269 06789193 06789201	321,30 642,60 1285,20 1927,80 2570,40 3855,60
Octocog alfa (Ibias®)(32) 40 I.E./kg KG 3 x wöchentlich	250 500 1.000 2.000 3.000	11604379 11604385 11604391 11604416 11604422	315,35 630,70 1.261,40 2.522,80 3.784,20
Efmoroctocog alfa (ELOCTA®)(32) 50 I.E./kg KG alle 3 Tage	250 500 1.000 1.500 2.000 3.000	11328376 11328382 11328399 11328413 11328436 11328442	280,25 560,49 1.120,98 1.681,47 2.241,96 3.362,94
Moroctocog alfa (ReFacto AF®)(32) 40 I.E./kg KG alle 2 Tage	250 500 1.000 2.000 3.000	07773320 07773337 07773343 07773366 07773372	288,58 577,15 1.154,30 2.308,60 3.462,90

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Kosten pro Packung*		
Turoctocog alfa (NovoEight®)(32) 50 I.E./kg KG 3 x wöchentlich	250	10174830	246,93
	500	10174847	493,85
	1.000	10174853	987,70
	1.500	10174876	1.481,55
	2.000	10174882	1.975,40
	3.000	10174899	2.963,10
Simoctocog alfa (Nuwiq, Vihuma®)(32) 40 I.E./kg KG alle 2 Tage	250	10538120	260,31
	500	10538137	520,63
	1.000	10538143	1041,25
	2.000	10538172	2082,50
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII (Hochdosis)			
humanplasmatische Präparate (z.B. Fanhdi®)**** (32) 40 I.E./kg KG alle 2 Tage	250	00739722	246,93
	500	00739739	493,85
	1.000	00739745	987,70
	1.500	03178773	1.481,55
<p>*: Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA im Zuge der Nutzenbewertung zu Efmoroctocog alfa werden die Kosten der Faktor VIII-Präparate und des Bypassing-Präparats auf Basis des Direktvertriebs (Herstellerabgabepreise zuzüglich Mehrwertsteuer von 19%) dargestellt(2): Kosten/Packung (HAP + 19%). Basierend auf: Ausnahmeregelung §47 Abs.1 Nr.2a AMG; §1 Abs. 3 Nr.3 und 6 AmPreisV; kein Herst.R. nach §130a SGB V; siehe auch BSG: B 6 KA 18/14 R. (33)</p> <p>***: Nichtberücksichtigung der einmaligen Initiierungs-Dosis über 4 Wochen von 3 mg / kg KG 1 x wöchentlich.</p> <p>****: Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Kosten von KOGENATE® Bayer. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar: Helixate® NexGen, Recombinate Antihämophilie Faktor</p> <p>*****: Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Kosten von Fanhdi®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar (Beriate®, Faktor VIII SDH Intersero, Fanhdi®, Haemate® P, Haemocitin SDH®, IMMUNATE STIM plus®, OCTANATE, Optivate®, Voncento, Wilate)</p> <p>Quelle: Lauer-Taxe online (34) (Stand: 01.02.2018)</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zu den Kosten von Emicizumab

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen:

- Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a SGB V
- Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V

Angaben zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Gemäß den Tragenden Gründen zum G-BA-Beschluss im Rahmen der Nutzenbewertung zu Efmoroctocog alfa wurden die Kosten der Faktor VIII-Präparate und des Bypassing-Präparats auf Basis eines Direktvertriebs (Herstellerabgabepreise zuzüglich Mehrwertsteuer von 19%) dargestellt.

Den Kostenangaben liegt zugrunde, dass FVIII-Präparate ebenso wie aPCC (FEIBA NF) nicht über öffentliche Apotheken, sondern überwiegend direkt über die behandelnden Ärzte bzw. das Hämophiliezentrum vertrieben werden. Diese Vorgehensweise basiert auf einer Ausnahmeregelung im Arzneimittelgesetz (AMG) (§ 47 (1) 2a) (35). Gleichzeitig sind FVIII-Präparate von den Preisspannen und Preisen der Apotheken gemäß § 1 Absatz 3 Nr. 3 und 6 Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) ausgenommen (36). Für diese Präparate fällt somit

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

kein Herstellerrabatt nach § 130a SGB V an, welches in einem aktuellen Urteil des Bundessozialgerichtes bestätigt wurde (B 6 KA 18/14 R) (33).

Im Falle von mehreren rechtlich zulässigen Bezugswegen von Arzneimitteln, ist der Leistungserbringer aufgrund des Wirtschaftlichkeitsgebots verpflichtet, den kostengünstigsten Bezugsweg zu wählen. Dies ergibt sich aus den Tragenden Gründen zum G-BA-Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie im Rahmen der Nutzenbewertung zu Efmorocog alfa (2).

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 3-17 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.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (Emicizumab und ZVT)

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Emicizumab (Hemlibra®)	Patientenindividuell			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuell				

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die jeweiligen Fachinformationen der ZVT und Emicizumab geben keine konkreten Empfehlungen für abrechnungsfähige Zusatzleistungen. Die Bestimmung des FVIII-Spiegels und der FVIII-Hemmkörper wird unverbindlich empfohlen (5–29). Die Inanspruchnahme dieser Leistungen zeigt keinen regelhaften Unterschied zwischen den verschiedenen Faktorpräparaten und Emicizumab. Daher werden diese in den dargestellten Kostenberechnungen nicht berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 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 3-18: 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 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend

Geben Sie in Tabelle 3-19 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 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-9 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-10 (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 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für Emicizumab und die ZVT pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	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
Emicizumab (Hemlibra®)	patientenindividuell			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
patientenindividuell				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 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

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10) 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.

Emicizumab hat für die gesamte Patientenpopulation im Anwendungsgebiet einen therapeutisch bedeutsamen und patientenrelevanten Zusatznutzen. Die in Tabelle 3-20 beschriebenen Angaben gelten damit für die gesamte beschriebene Patientenpopulation.

Ein möglicher Verwurf bei der Berechnung der Einzeldosierungen für einen Standardpatienten mit einem Gewicht von 61,5kg wurde bei den jeweiligen Arzneimitteln berücksichtigt.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für Emicizumab und die ZVT (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro [€]	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a [€] (Unsicherheitsspanne der Patientenzahl)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Emicizumab (Hemlibra [®])	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	520.020,65	52.522.086 (48.881.942 – 65.002.582)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Bypassing Agent			
Humanplasma Protein mit einer Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität (FEIBA NF)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	877.149,00 – 7.622.842,50	88.592.049 – 769.907.093 (82.452.006 – 952.855.313)
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Hochdosis)			
Rurioctog alfa pegol (ADYNOVI)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	506.797,20	51.186.517 (47.638.937 – 63.349.650)
Lonoctog alfa (AFSTYLA)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	559.890,24	56.548.914 (52.629.683 – 69.986.280)
Octocog alfa (z. B. Kovaltry [®]) ^{***}	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	509.396,16	51.449.012 (47.883.239 – 63.674.520)
Octocog alfa (KOGENATE [®] Bayer, Helixate [®] NexGen, Recombinate Antihämophilie Faktor)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	594.295,52	60.023.848 (55.863.779 – 74.286.940)
Octocog alfa (ADVATE)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	584.766,00	59.061.366 (54.968.004 – 73.095.750)
Octocog alfa (Ibias)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	491.946,00	49.686.546 (46.242.924 – 61.493.250)
Efmoroctog alfa (ELOCTA)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	440.825,99	44.523.425 (41.437.643 – 55.103.249)
Moroctog alfa (ReFacto AF [®])	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	525.206,50	53.045.857 (49.369.411 – 65.650.813)
Turoctog alfa (NovoEight [®])	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	500.764,68	50.577.233 (47.071.880 – 62.595.585)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro [€]	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a [€] (Unsicherheitsspanne der Patientenzahl)
Simoctocog alfa (Nuwiq, Vihuma [®])	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	473.769,66	47.850.736 (44.534.348 – 59.221.208)
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII (Hochdosis)			
Humanplasmatische Präparate (z. B. Fanhdi [®])	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	449.403,50	45.389.754 (42.243.929 – 56.175.438)
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

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.

Eine Einschränkung der Patientenpopulation nach Abschnitt 3.2.5 ist nicht zu erwarten, da keine der einschränkenden Faktoren vorliegen. Emicizumab wird hauptsächlich im ambulanten Sektor eingesetzt, eine Unterteilung in den Verbrauch innerhalb der beiden Sektoren wird daher nicht als notwendig erachtet.

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.

Die zu erwartende Dynamik in der Therapie von Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern durch die Einführung von Emicizumab hat zur Folge, dass Quellen zu den einzelnen Parametern schnell überholt sind, was eine zuverlässige Prognose der zukünftigen Versorgungssituation verhindert.

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

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.1

Die Angaben zu den jeweiligen Dosierungen wurden der entsprechenden Fachinformation in der aktuellen Fassung entnommen, wie sie im FachInfo-Service (www.fachinfo.de) bzw. auf der Homepage der einzelnen Hersteller zu finden sind (37).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.2

Zur Ermittlung des durchschnittlichen Körpergewichts eines Hämophilie A-Patienten wurden die Werte gemäß des Mikrozensus des statistischen Bundesamtes in der aktuellen amtlichen Fassung von 2013 herangezogen (30).

Die Altersverteilung innerhalb der Hämophilie A-Patienten mit FVIII-Hemmkörpern (Kinder/Jugendliche, Erwachsene) wurde aus den Daten des DHR abgeleitet (31).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.3

Die Arzneimittelkosten wurden auf Grundlage der aktuell veröffentlichten Angaben zum Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers in der Lauer-Taxe (finaler Stand: 01.02.2018 mit Ausnahme von ADYNOVI mit Stand vom 15.02.2018) berechnet (34).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.4

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die jeweiligen Fachinformationen in der aktuellen Fassung im Hinblick auf ärztlich notwendige Interventionen im Rahmen der Behandlung durchsucht. Anhand der Fachinformation wurde die Häufigkeit der einzelnen Leistungen bestimmt. Hierzu wurden alle notwendigen Interventionen („muss“-Optionen und „sollte“-Optionen) berücksichtigt. In den Fachinformationen aufgeführte, mögliche Zusatzbehandlungen und -leistungen („kann“-Optionen) wurden, wie in Abschnitt 3.3.4 aufgeführt, nicht berücksichtigt.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.5

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3 und 3.3.4 berechnet. Kosten für das zu bewertende Arzneimittel Emicizumab und die ZVT wurden unter Berücksichtigung des Verwurfes berechnet.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.6

Zur Ermittlung des Vorliegens einschränkender Faktoren mit Hinblick auf die Versorgungsanteile, wurde die Fachinformation in der aktuellen Fassung durchsucht.

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 Lonoctocog alfa; URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4484/2017-07-20_AM-RL-XII_Lonoctocog-alfa_D-273-TrG.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss Efmoroctocog alfa; URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3824/2016-06-16_AM-RL-XII_Efmoroctocog-alfa_D-195_TrG.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss Turoctocog alfa; 2014; URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2871/2014-07-03_AM-RL-XII_Turoctocog%20alfa_2014-01-15-D-092_TrG.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss Simoctocog alfa; URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3220/2015-05-07_AM-RL-XII_Simoctocog%20alfa_2014-11-15-D-140_TrG.pdf.
5. Roche Pharma AG. Fachinformation Hemlibra (Emicizumab): Stand März 2018.
6. Shire Deutschland GmbH. Fachinformation FEIBA NF (Faktor II, IX und X in vorwiegend nicht aktivierter Form sowie aktivierten Faktor VII): Stand Dezember 2017.
7. Baxalta Innovations GmbH. Fachinformation ADYNOVI (Rurioctocog alfa pegol): Stand: Dezember 2017.
8. CSL Behring GmbH. Fachinformation AFSTYLA (Lonoctocog alfa): Stand Juli 2017.
9. Bayer Pharma AG. Fachinformation Kovaltry® (Octocog alfa), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Stand November 2017.
10. Bayer Pharma AG. Fachinformation Helixate® NexGen, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Stand September 2016.
11. Bayer AG. Fachinformation KOGENATE® Bayer (Octocog alfa), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Stand November 2017.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

12. Shire Deutschland GmbH. Fachinformation Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) (Octocog alfa): Stand Dezember 2017.
13. Baxter AG. Fachinformation ADVATE (Octocog alfa): Stand Dezember 2017.
14. Bayer Pharma AG. Fachinformation Iblitas (Octocog alfa), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Stand: Februar 2016.
15. Swedish Orphan Biovitrum AB. Fachinformation ELOCTA (Efmoroctocog alfa): Stand November 2017.
16. Pfizer Limited. Fachinformation ReFacto AF (Moroctocog alfa): Stand November 2017.
17. Novo Nordisk A/S. Fachinformation NovoEight (Turoctocog alfa): Stand November 2017.
18. Octapharma AB. Fachinformation Nuwiq (Simoctocog alfa): Stand November 2015.
19. Octapharma AB. Fachinformation Vihuma (Simoctocog alfa): Stand Februar 2017.
20. OCTAPHARMA GmbH. Fachinformation OCTANATE (humaner Faktor VIII): Stand September 2015.
21. Intersero GmbH. Fachinformation Faktor VIII SDH Intersero (humaner Faktor VIII): Stand November 2017.
22. CSL Behring GmbH. Fachinformation Haemate[®] P: Stand November 2017.
23. Shire Deutschland GmbH. Fachinformation IMMUNATE (Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen): Stand Dezember 2017.
24. CSL Behring GmbH. Fachinformation Voncento (Humaner Faktor VIII und VWF): Stand November 2017.
25. OCTAPHARMA GmbH. Fachinformation Wilate (humaner VWF und Faktor VIII): Stand Juni 2015.
26. Bio Products Laboratory Limited. Fachinformation Optivate[®]: Stand: Juni 2012.
27. Biotest Pharma GmbH. Fachinformation Haemoctin[®] SDH (Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen): Stand Oktober 2017.
28. CSL Behring GmbH. Fachinformation Beriate[®] (humaner Blutgerinnungsfaktor VIII): Stand Mai 2017.
29. Grifols Deutschland GmbH. Fachinformation Fanhdi[®] (humaner Faktor VIII und VWF): Stand Januar 2017.
30. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund). Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung; 2013. URL: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=71782353&nummer=223&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=74353969 [aufgerufen am: 20.12.2017].
31. Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Bericht nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG): Angaben zu Patienten mit angeborenen Hämostasestörungen der Jahre 2008 bis 2016; [Stand der Daten: 21.09.2017]; 04.10.2017; URL: <http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/dhr-deutsches-haemophilieregister/deutsches-haemophilieregister-dhr-tabellen-abbildungen-tfg21-2008->

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

2016.zip;jsessionid=490E0B28F83A171A99F87C5FA20D7D46.2_cid344?__blob=publicationFile&v=13.

32. WEBAPO InfoSystem. Lauer Taxe Einträge FVIII Präparate und FEIBA: Stand 01.02.2018.
33. Bundessozialgericht. Wirtschaftlichkeitsprüfung in der vertragsärztlichen Versorgung - Arzneikostenregress wegen unwirtschaftlicher Ordnungsweise: Urteil vom 13.5.2015, B 6 KA 18/14 R; Bundessozialgericht; 2015.
34. WEBAPO® InfoSystem. Lauer Taxe: Arzneimittelpreise; Stand 2018. URL: https://www.cgm.com/lauer-fischer/loesungen_lf/lauer_taxe_lf/lauer_taxe.de.jsp.
35. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG): aufgerufen am 8.2.2018.
36. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz. Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV): Aufgerufen am 8.2.2018.
37. Rote Liste. Fachinfoservice. URL: www.fachinfo.de.

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 folgende Beschreibung wurde der Fachinformation zu Hemlibra[®] entnommen (1). Dabei wurden die Abschnitte 4.2 – 4.7, 4.9, 6.2 – 6.4 und 6.6 berücksichtigt.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt, der in der Behandlung von Hämophilie und/oder Blutungsstörungen erfahren ist, eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Die Behandlung mit Bypassing-Präparaten (einschließlich Routine-Prophylaxe), wie z.B. aPCC und rFVIIa, sollte am Tag vor dem Beginn der Therapie mit Hemlibra abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation Emicizumab (Hemlibra[®])) (1).

Die empfohlene, als subkutane Injektion applizierte Dosis beträgt 3 mg/kg einmal wöchentlich in den ersten 4 Wochen (Initialdosis), gefolgt von 1,5 mg/kg einmal wöchentlich (Erhaltungsdosis).

Die Dosis des Patienten (in mg) und das Volumen (in ml) sollte wie folgt berechnet werden:

- Initialdosis (3 mg/kg) einmal wöchentlich in den ersten 4 Wochen:
Körpergewicht des Patienten (kg) x Dosis (3 mg/kg) = Gesamtmenge (mg)
Emicizumab, die angewendet werden soll
- Gefolgt von einer Erhaltungsdosis (1,5 mg/kg) einmal wöchentlich ab Woche 5:
Körpergewicht des Patienten (kg) x Dosis (1,5 mg/kg) = Gesamtmenge (mg)
Emicizumab, die angewendet werden soll

Das Gesamtvolumen von Hemlibra zur subkutanen Injektion wird wie folgt berechnet:

Gesamtmenge (mg) Emicizumab ÷ Konzentration Durchstechflasche (mg/ml) =
Gesamtvolumen zu injizierendes Hemlibra (ml).

Unterschiedliche Konzentrationen von Hemlibra (30 mg/ml und 150 mg/ml) dürfen nicht kombiniert werden, wenn das Gesamtvolumen für die Anwendung vorbereitet wird.

Ein Volumen von mehr als 2 ml pro Injektion darf nicht angewendet werden.

Beispiele:

Körpergewicht des Patienten von 60 kg:

- Beispiel für die Initialdosis (erste 4 Wochen): $60 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 180 \text{ mg}$ Emicizumab für die Initialdosis.
- Zur Berechnung des zu verabreichenden Volumens wird die berechnete Dosis von 180 mg durch 150 mg/ml dividiert: $180 \text{ mg Emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 1,20 \text{ ml}$ zu injizierendes Hemlibra in einer Konzentration von 150 mg/ml.
- Wählen Sie die geeignete Dosis sowie das Volumen aus den verfügbaren Stärken aus.
- Beispiel für die Erhaltungsdosis (ab Woche 5): $60 \text{ kg} \times 1,5 \text{ mg/kg} = 90 \text{ mg}$ Emicizumab für die Erhaltungsdosis.
- Zur Berechnung des zu verabreichenden Volumens wird die berechnete Dosis von 90 mg durch 150 mg/ml dividiert: $90 \text{ mg Emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,6 \text{ ml}$ zu injizierendes Hemlibra in einer Konzentration von 150 mg/ml.
- Wählen Sie die geeignete Dosis sowie das Volumen aus den verfügbaren Stärken aus.

Körpergewicht des Patienten von 16 kg:

- Beispiel für die Initialdosis (erste 4 Wochen): $16 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 48 \text{ mg}$ Emicizumab für die Initialdosis.
- Zur Berechnung des zu verabreichenden Volumens wird die berechnete Dosis von 48 mg durch 150 mg/ml dividiert: $48 \text{ mg Emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,32 \text{ ml}$ zu injizierendes Hemlibra in einer Konzentration von 150 mg/ml.
- Wählen Sie die geeignete Dosis sowie das Volumen aus den verfügbaren Stärken aus.
- Beispiel für die Erhaltungsdosis (ab Woche 5): $16 \text{ kg} \times 1,5 \text{ mg/kg} = 24 \text{ mg}$ Emicizumab für die Erhaltungsdosis.
- Zur Berechnung des zu verabreichenden Volumens wird die berechnete Dosis von 24 mg durch 30 mg/ml dividiert: $24 \text{ mg Emicizumab} \div 30 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$ zu injizierendes Hemlibra in einer Konzentration von 30 mg/ml.
- Wählen Sie die geeignete Dosis sowie das Volumen aus den verfügbaren Stärken aus.

Behandlungsdauer

Hemlibra wird als Langzeit-Prophylaxe angewendet.

Dosisanpassungen während der Behandlung

Dosisanpassungen von Hemlibra werden nicht empfohlen.

Verspätete oder versäumte Dosen

Wenn ein Patient eine geplante wöchentliche subkutane Injektion mit Hemlibra versäumt, ist er anzuweisen, die versäumte Dosis so bald wie möglich, bis einen Tag vor dem Tag der nächsten geplanten Dosis nachzuholen. Die nächste Dosis soll der Patient am regulär geplanten Wochentag applizieren. Der Patient sollte nicht die doppelte Dosis anwenden, um eine versäumte Dosis nachzuholen.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen werden keine Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation Emicizumab (Hemlibra[®])) (1). Für Kinder unter 1 Jahr liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren werden keine Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Für Patienten über 75 Jahre liegen keine Daten vor.

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung oder leichter und mäßiger Leberfunktionsstörung werden keine Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation Emicizumab (Hemlibra[®])) (1). Emicizumab wurde bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Perioperativer Zeitraum

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Emicizumab im perioperativen Zeitraum wurden formal nicht geprüft. Sollten bei chirurgischen Eingriffen Bypassing-Präparate (z.B. aPCC und rFVIIa) benötigt werden, beachten Sie bitte die Dosierungsempfehlungen zur Anwendung von Bypassing-Präparaten in Abschnitt 4.4 der Fachinformation Emicizumab (Hemlibra[®])) (1).

Immuntoleranzinduktion (ITI)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Emicizumab bei Patienten unter laufender Immuntoleranzinduktion sind bisher nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Hemlibra ist nur zur subkutanen Anwendung geeignet und muss unter angemessenen aseptischen Bedingungen appliziert werden (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation Emicizumab (Hemlibra[®])) (1).

Die Injektion sollte nur in die empfohlenen Injektionsbereiche erfolgen: Bauch, äußere Oberarme und Oberschenkel (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation Emicizumab (Hemlibra[®])) (1).

Die subkutane Injektion von Hemlibra in den äußeren Oberarm sollte von einer Betreuungsperson oder dem medizinischen Fachpersonal durchgeführt werden.

Ein Wechsel der Injektionsstelle kann Reaktionen an der Injektionsstelle verhindern oder verringern (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation Emicizumab (Hemlibra[®])) (1). Die subkutane Injektion von Hemlibra sollte nicht an Stellen erfolgen, an denen die Haut gerötet, verletzt, empfindlich oder verhärtet ist oder wo sich Leberflecke oder Narben befinden.

Während der Therapie mit Hemlibra sollten andere subkutan zu verabreichende Arzneimittel, falls möglich, an anderen Körperstellen injiziert werden.

Anwendung durch den Patienten und/oder die Betreuungsperson

Hemlibra ist für die Anwendung unter Anleitung von medizinischem Fachpersonal vorgesehen. Nach angemessener Unterweisung in die subkutane Injektionstechnik kann ein Patient Hemlibra auch selbst injizieren oder eine Betreuungsperson des Patienten kann die Injektion durchführen, wenn der Arzt dies für angemessen hält.

Arzt und Betreuungsperson sollten gemeinsam entscheiden, ob ein Kind in der Lage ist, Hemlibra selbst zu injizieren. Allerdings wird bei Kindern unter 7 Jahren eine Selbstinjektion nicht empfohlen.

Ausführliche Anweisungen zur Anwendung von Hemlibra, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation Emicizumab (Hemlibra[®]) und Gebrauchsinformation (1, 2).

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation Emicizumab (Hemlibra[®]) genannten sonstigen Bestandteile (1).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln zu verbessern, sollten der Handelsname und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Mit Hemlibra und aktiviertem Prothrombinkomplex-Konzentrat assoziierte thrombotische Mikroangiopathie

In einer klinischen Studie mit Patienten unter Prophylaxe mit Hemlibra wurden Fälle thrombotischer Mikroangiopathie (TMA) beobachtet, nachdem eine durchschnittliche kumulative Menge von > 100 E/kg/24 Stunden eines aktivierten Prothrombinkomplex-Konzentrats (aPCC) über 24 Stunden oder länger gegeben wurde (siehe Abschnitt 4.8 der

Fachinformation Emicizumab (Hemlibra[®])) (1). Die Behandlung der TMA-Ereignisse bestand aus unterstützenden Maßnahmen mit oder ohne Plasmapherese und Hämodialyse. Innerhalb einer Woche nach Absetzen von aPCC und Unterbrechen der Therapie mit Hemlibra ergaben sich Anzeichen auf eine Besserung. Diese rasche klinische Besserung unterscheidet sich vom üblichen klinischen Verlauf des atypischen hämolytisch-urämischen Syndroms und der klassischen TMA wie der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation Emicizumab (Hemlibra[®])) (1). Ein Patient nahm die Behandlung mit Hemlibra nach dem Abklingen der TMA wieder auf und konnte weiterhin sicher behandelt werden.

Wenn Patienten unter Prophylaxe mit Hemlibra zusätzlich aPCC erhalten, sollten sie auf die Entwicklung einer TMA hin überwacht werden. Bei klinischen Symptomen und/oder Laborergebnissen, die auf eine TMA hindeuten, muss der Arzt die aPCC-Gabe sofort abbrechen, die Therapie mit Hemlibra unterbrechen und die klinisch notwendigen Maßnahmen ergreifen. Ärzte und Patienten/Betreuungspersonen sollten nach vollständigem Abklingen einer TMA von Fall zu Fall den Nutzen und die Risiken einer Fortsetzung der Prophylaxe mit Hemlibra abwägen. Wenn ein Patient unter Prophylaxe mit Hemlibra ein Bypassing-Präparat benötigt, sollten die unten stehenden Dosierungsempfehlungen für Bypassing-Präparate beachtet werden.

Vorsicht ist geboten, wenn Patienten mit hohem Risiko für eine TMA behandelt werden (d.h. Patienten, die eine TMA in der Anamnese oder in der Familienanamnese haben) oder Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die bekanntermaßen Risikofaktoren für die Entwicklung einer TMA sind (z.B. Ciclosporin, Chinin, Tacrolimus).

Mit Hemlibra und aktiviertem Prothrombinkomplex-Konzentrat assoziierte Thromboembolie

In einer klinischen Studie mit Patienten unter Prophylaxe mit Hemlibra wurden schwerwiegende thrombotische Ereignisse (TE) beobachtet, nachdem eine durchschnittliche kumulative Menge von > 100 E/kg/24 Stunden aPCC über 24 Stunden oder länger gegeben wurde (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation Emicizumab (Hemlibra[®])) (1). In keinem Fall war eine Antikoagulation erforderlich. Nach Absetzen von aPCC und Unterbrechen der Therapie mit Hemlibra zeigte sich innerhalb eines Monats eine Verbesserung oder ein Abklingen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation Emicizumab (Hemlibra[®])) (1). Ein Patient nahm die Behandlung mit Hemlibra nach dem Abklingen des thrombotischen Ereignisses wieder auf und konnte weiterhin sicher behandelt werden.

Wenn Patienten unter Prophylaxe mit Hemlibra zusätzlich aPCC erhalten, sollten sie auf die Entwicklung einer Thromboembolie hin überwacht werden. Bei klinischen Symptomen, bildgebenden Untersuchungsbefunden und/oder Laborergebnissen, die auf thrombotische Ereignisse hindeuten, muss der Arzt die aPCC-Gabe sofort abbrechen, die Therapie mit Hemlibra unterbrechen und die klinisch notwendigen Maßnahmen ergreifen. Ärzte und Patienten/Betreuungspersonen sollten nach vollständigem Abklingen eines thrombotischen Ereignisses von Fall zu Fall den Nutzen und die Risiken einer Fortsetzung der Prophylaxe mit Hemlibra abwägen. Wenn ein Patient unter Hemlibra Prophylaxe ein Bypassing-Präparat

benötigt, sollten die unten stehenden Dosierungsempfehlungen für Bypassing-Präparate beachtet werden.

Hinweise zur Anwendung von Bypassing-Präparaten bei Patienten unter Prophylaxe mit Hemlibra

Die Behandlung mit Bypassing-Präparaten sollte am Tag vor dem Beginn der Therapie mit Hemlibra beendet werden.

Der Arzt sollte mit allen Patienten und/oder Betreuungspersonen die genaue Dosis und den Anwendungsplan von Bypassing-Präparaten besprechen, falls diese bei Bedarf während einer Prophylaxe mit Hemlibra eingesetzt werden.

Hemlibra erhöht das Gerinnungspotenzial des Patienten. Deswegen ist es möglich, dass die erforderliche Dosis des Bypassing-Präparats niedriger ist als ohne Prophylaxe mit Hemlibra. Die Dosis und die Anwendungsdauer des Bypassing-Präparats hängen von der Lokalisation und dem Ausmaß der Blutung sowie dem klinischen Zustand des Patienten ab. Die Anwendung von aPCC sollte vermieden werden, es sei denn, es stehen keine anderen Therapieoptionen/-alternativen zur Verfügung. Wenn bei einem Patienten unter Prophylaxe mit Hemlibra aPCC indiziert ist, darf die Anfangsdosis 50 E/kg nicht überschreiten und es wird eine Überwachung der Laborwerte empfohlen (einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Überwachung der Nierenfunktion, Blutplättchen-Testung und Prüfung auf Thrombose). Kann die Blutung mit aPCC mit einer Anfangsdosis von bis zu 50 E/kg nicht unter Kontrolle gebracht werden, sollten weitere Dosen von aPCC unter medizinischer Anleitung oder Aufsicht verabreicht werden. Vor der Gabe weiterer Dosen sollten eine Überwachung der Laborwerte auf die Diagnose einer TMA oder Thromboembolie hin und eine Blutungskontrolle in Betracht gezogen werden. Die Gesamtdosis von aPCC in den ersten 24 Stunden der Behandlung sollte 100 E/kg nicht überschreiten. Bei der Entscheidung, ob die Behandlung mit aPCC in den ersten 24 Stunden über die anfängliche Dosis von maximal 100 E/kg hinaus erhöht werden soll, muss der behandelnde Arzt die Risiken von TMA und Thromboembolie sorgfältig gegen das Blutungsrisiko abwägen.

In klinischen Studien wurden keine Fälle von TMA oder thrombotischen Ereignissen bei Patienten unter Prophylaxe mit Hemlibra beobachtet, wenn es nur in Kombination mit aktiviertem rekombinantem humanem Faktor FVII (rFVIIa) eingesetzt wurde.

Die Hinweise zur Anwendung von Bypassing-Präparaten sollten für mindestens 6 Monate nach Absetzen der Prophylaxe mit Hemlibra weiter beachtet werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation Emicizumab (Hemlibra[®])) (1).

Einfluss von Emicizumab auf Gerinnungstests

Emicizumab ersetzt die Tenase-Kofaktor-Aktivität des aktivierten Faktor VIII (FVIIIa). Gerinnungstests, die auf intrinsischer Gerinnung basieren, einschließlich aktivierter Gerinnungszeit (ACT) und aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT), messen die Gesamtgerinnungszeit einschließlich der Zeit, die für die Aktivierung von FVIII zu FVIIIa durch Thrombin benötigt wird. Mit solchen Tests, die auf dem intrinsischen Aktivierungsweg

basieren, wird unter Emicizumab eine übermäßig verkürzte Gerinnungszeit gemessen, da dieses keine Aktivierung durch Thrombin benötigt. Die übermäßig verkürzte intrinsische Gerinnungszeit verfälscht alle auf aPTT basierenden Einzelfaktor-Assays wie den Einstufentest der FVIII-Aktivität (siehe Abschnitt 4.4, Tabelle 1 der Fachinformation Emicizumab (Hemlibra®)) (1). Einzelfaktor-Assays, die chromogen- oder immunbasierte Methoden anwenden, werden hingegen nicht von Emicizumab beeinflusst und können zur Überwachung der Gerinnungsparameter während der Behandlung eingesetzt werden. Für chromogene FVIII-Assays sind spezifische Aspekte zu beachten, die unten beschrieben werden.

Chromogene Tests zur Faktor-VIII-Aktivität können entweder mit humanen oder mit bovinen Gerinnungsproteinen hergestellt werden. Tests mit humanen Gerinnungsfaktoren sprechen auf Emicizumab an, können aber das klinische hämostatische Potenzial von Emicizumab überschätzen. Tests mit bovinen Koagulationsfaktoren hingegen sind nicht sensitiv für Emicizumab (es wird keine Aktivität gemessen) und können zur Überwachung der endogenen oder infundierten Faktor-VIII-Aktivität oder zur Messung von FVIII-Hemmkörpern verwendet werden.

Emicizumab bleibt in Gegenwart von Faktor-VIII-Hemmkörpern aktiv und führt so bei gerinnungsbasierten Bethesda-Assays zur funktionalen Hemmung von Faktor VIII zu einem falsch negativen Ergebnis. Stattdessen kann ein chromogener Bethesda-Assay mit einem bovin-basierten, chromogenen Faktor-VIII-Test verwendet werden, der nicht sensitiv für Emicizumab ist.

Diese beiden pharmakodynamischen Marker spiegeln nicht den wahren hämostatischen Effekt von Emicizumab *in vivo* wider (die aPTT wird übermäßig verkürzt und die gemessene Faktor-VIII-Aktivität kann überschätzt werden), vermitteln aber einen relativen Hinweis auf die gerinnungsfördernde Wirkung von Emicizumab.

Zusammenfassend sollten bei Patienten, die mit Hemlibra behandelt werden, keine Labortests, die auf intrinsischer Gerinnung basieren, verwendet werden, um dessen Aktivität zu überwachen, die Dosis für eine Faktor-Ersatztherapie oder Antikoagulation zu bestimmen oder den Faktor-VIII-Hemmkörper-Titer zu messen. Vorsicht ist geboten, wenn Labortests, die auf intrinsischer Gerinnung basieren, angewendet werden, da eine falsche Interpretation der Ergebnisse zu einer nicht ausreichenden Behandlung von Patienten mit Blutungsereignissen führen kann, was potenziell schwere oder lebensbedrohliche Blutungen hervorrufen kann.

Labortests, die nicht durch Emicizumab beeinflusst werden, sind in Tabelle 1 aufgeführt. Aufgrund der langen Halbwertszeit können diese Auswirkungen auf Gerinnungstests bis zu 6 Monate nach der letzten Dosis anhalten (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation Emicizumab (Hemlibra®)) (1).

Tabelle 3-21: Ergebnisse von Gerinnungstests, die Emicizumab beeinflusst bzw. nicht beeinflusst

Von Emicizumab beeinflusste Ergebnisse	Von Emicizumab nicht beeinflusste Ergebnisse
<ul style="list-style-type: none"> • Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) • Bethesda-Assays (gerinnungsbasiert) für FVIII-Hemmkörper-Titer • aPTT-basierter Einstufentest zur Einzelfaktorbestimmung • aPTT-basierte aktivierte Protein-C-Resistenz (APC-R) • Aktivierte Gerinnungszeit (ACT) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bethesda-Assays (bovin chromogen) für FVIII-Hemmkörper-Titer • Thrombinzeit (TT) • Prothrombin-Zeit(PT)-basierter Einstufentest zur Einzelfaktorbestimmung • Chromogen-basierte Einzelfaktor-Assays zur Bestimmung eines anderen Faktors als FVIII¹ • Immunbasierte Assays (wie ELISA, turbidimetrische Methoden) • Gentests auf Gerinnungsfaktoren (z. B. Faktor V Leiden, Prothrombin 20210)
<p>¹Wichtige Aspekte zu chromogen-basierten Assays der FVIII-Aktivität, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation Emicizumab (Hemlibra[®]) (1).</p>	

Kinder und Jugendliche

Für Kinder unter 1 Jahr liegen keine Daten vor. Das hämostatische System bei Neugeborenen und Säuglingen ist dynamisch und befindet sich in der Entwicklung. Daher müssen die relativen Konzentrationen von pro- und antikoagulierenden Proteinen bei diesen Patienten für eine Nutzen-Risiko-Abwägung berücksichtigt werden, einschließlich des möglichen Risikos einer Thrombose (z. B. zentralvenöse katheter-bedingte Thrombose).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine adäquaten oder gut kontrollierten Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Emicizumab durchgeführt.

Die klinische Erfahrung weist auf eine Wechselwirkung zwischen Emicizumab und aPCC hin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation Emicizumab (Hemlibra[®])) (1).

Auf Grundlage von präklinischen Versuchen besteht die Möglichkeit einer Hyperkoagulabilität unter rFVIIa oder FVIII in Kombination mit Emicizumab. Emicizumab erhöht das Gerinnungspotential, daher kann die zum Erreichen der Hämostase benötigte Gerinnungsfaktor-Dosis niedriger ausfallen als ohne Prophylaxe mit Hemlibra.

Erfahrungen mit der gleichzeitigen Anwendung von Antifibrinolytika mit aPCC oder rFVIIa bei Patienten, die eine Prophylaxe mit Emicizumab erhalten, sind begrenzt. Jedoch muss bei der Anwendung systemischer Antifibrinolytika in Kombination mit aPCC oder rFVIIa bei

Patienten, die Emicizumab erhalten, die Möglichkeit des Auftretens thrombotischer Ereignisse in Betracht gezogen werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung

Frauen, die schwanger werden können und Hemlibra erhalten, müssen während und mindestens 6 Monate nach Abschluss der Therapie mit Hemlibra eine wirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation Emicizumab (Hemlibra[®])) (1).

Schwangerschaft

Es gibt keine klinischen Studien zur Anwendung von Emicizumab bei Schwangeren. Reproduktionsstudien mit Tieren wurden mit Hemlibra nicht durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Emicizumab bei Verabreichung an Schwangere dem Fötus schadet oder ob es die Reproduktionsfähigkeit beeinflusst. Hemlibra sollte während der Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter das mögliche Risiko für den Fötus überwiegt. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass während der Schwangerschaft und nach der Entbindung ein erhöhtes Thromboserisiko besteht und dass verschiedene Schwangerschaftskomplikationen mit einem erhöhten Risiko für disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC) verbunden sind.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Emicizumab in die Muttermilch übergeht. Es wurden keine Studien durchgeführt, die den Einfluss von Emicizumab auf die Bildung von Muttermilch oder das Vorhandensein von Emicizumab in der Muttermilch untersuchen. Es ist bekannt, dass humanes IgG in der Muttermilch vorhanden ist. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen abzubrechen oder ob die Behandlung mit Hemlibra einzustellen ist bzw. ob auf die Behandlung mit Hemlibra verzichtet werden soll. Dabei sollten sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen hinsichtlich Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation Emicizumab (Hemlibra[®])) (1). Es liegen keine Fertilitätsdaten für Menschen vor. Deshalb ist die Wirkung von Emicizumab auf die weibliche und männliche Fertilität unbekannt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Hemlibra hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Überdosierung

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit einer Überdosierung von Hemlibra.

Symptome

Eine versehentliche Überdosis könnte zu Hyperkoagulabilität führen.

Behandlung

Patienten, die versehentlich eine Überdosis erhalten haben, sollten unverzüglich ihren Arzt konsultieren und engmaschig beobachtet werden.

Inkompatibilitäten

Es wurden keine Inkompatibilitäten zwischen Hemlibra und Spritzen aus Polypropylen oder Polycarbonat und Edelstahlnadeln beobachtet.

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre.

Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank können Durchstechflaschen ungeöffnet bis zu 7 Tage bei Raumtemperatur (unter 30 °C) aufbewahrt werden.

Ungeöffnete Durchstechflaschen können nach Aufbewahrung bei Raumtemperatur wieder im Kühlschrank gelagert werden. Bei Aufbewahrung außerhalb und anschließender Aufbewahrung im Kühlschrank darf die Gesamtaufbewahrungsdauer außerhalb des Kühlschranks 7 Tage nicht überschreiten. Die Durchstechflaschen sollten niemals Temperaturen über 30 °C ausgesetzt werden. Durchstechflaschen, die mehr als 7 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt wurden oder Temperaturen über 30 °C ausgesetzt waren, sind zu entsorgen.

Durchstochene Flasche und befüllte Spritze

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel, sobald es von der Durchstechflasche in die Spritze überführt wurde, unverzüglich angewendet werden. Wird es nicht sofort verwendet, liegt die Verantwortung für die Aufbewahrungszeit und die Lagerungsbedingungen beim Anwender.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).

Nicht einfrieren.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation Emicizumab (Hemlibra®) (1).

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hemlibra ist eine sterile, gebrauchsfertige Lösung ohne Konservierungsstoffe zur subkutanen Injektion, die nicht verdünnt werden muss.

Vor der Anwendung muss Hemlibra visuell geprüft werden, um sicherzustellen, dass keine Partikel oder Verfärbung vorhanden sind. Hemlibra ist eine farblose bis hellgelbe Lösung. Die Lösung ist zu entsorgen, wenn Partikel sichtbar sind oder das Produkt sich verfärbt hat.

Nicht schütteln.

Die Durchstechflaschen mit Hemlibra Injektionslösung sind nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Es werden eine Einmal-Spritze, eine Transfernadel und eine Injektionsnadel benötigt, um die Hemlibra Lösung aus der Durchstechflasche zu entnehmen und subkutan zu injizieren (siehe Empfehlungen weiter unten).

Für die Injektion von bis zu 1 ml Lösung ist eine 1-ml-Einmal-Spritze zu verwenden; für die Injektion von mehr als 1 ml und bis zu 2 ml ist eine 2- bis 3-ml-Einmal-Spritze zu verwenden.

Wenn mehrere Durchstechflaschen von Hemlibra in einer Spritze kombiniert werden, siehe „Gebrauchsanleitung“. Es dürfen keine unterschiedlichen Konzentrationen von Hemlibra (30 mg/ml und 150 mg/ml) miteinander kombiniert werden, wenn mehrere Durchstechflaschen zur Anwendung der verschriebenen Dosis benötigt werden.

Weitere Informationen zur Anwendung, siehe Abschnitt 4.2 und Packungsbeilage (Abschnitt 7. Gebrauchsanleitung) (1, 2).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung. In der Fachinformation im Abschnitt 4.2 ist dazu beschrieben: Die Behandlung sollte von einem Arzt, der in der Behandlung von Hämophilie und/oder Blutungsstörungen erfahren ist, eingeleitet und überwacht werden (1).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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.

Folgende Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels sind in Anhang IID der Produktinformation und im EPAR genannt (2, 3):

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss in jedem Mitgliedsstaat vor dem Inverkehrbringen von Hemlibra den Inhalt und das Format der Schulungsmaterialien, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Verteilungsmodalitäten und anderer Aspekte der Schulungsmaterialien mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Die Schulungsmaterialien zielen darauf ab, die Kommunikation und das Wissen des medizinischen Fachpersonals und der Patienten über die wichtigen identifizierten Risiken thromboembolischer Ereignisse und thrombotischer Mikroangiopathie, die mit der gleichzeitigen Anwendung von Emicizumab und aktiviertem Prothrombinkomplex-

Konzentrat (aPCC) in Verbindung stehen, und das wichtige mögliche Risiko lebensbedrohlicher Blutungen aufgrund von Missinterpretationen der Standardgerinnungstests (nicht zuverlässig bei Patienten, die mit Emicizumab behandelt werden) zu vergrößern und Informationen zur Verfügung zu stellen, wie diese Risiken behandelt werden können.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss in jedem Mitgliedsstaat, in dem Hemlibra vermarktet wird, sicherstellen, dass dem gesamten medizinischen Fachpersonal, allen Patienten und Betreuungspersonen, die Hemlibra voraussichtlich verordnen, abgeben oder anwenden, und dem gesamten Laborpersonal die folgenden Schulungsmaterialien zur Verfügung stehen:

- Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal
- Schulungsmaterial für Patienten/Betreuungspersonen
- Schulungsmaterial für Laborpersonal

Das Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal sollte folgende Elemente enthalten:

- Fachinformation
- Leitfaden für medizinisches Fachpersonal
- Patientenpass

Der Leitfaden für medizinisches Fachpersonal sollte folgende wesentliche Elemente enthalten:

- Kurze Einleitung zu Emicizumab (chemische Klasse, Wirkmechanismus, Pharmakodynamik und Indikation)
- Wichtige Sicherheitsinformationen (z.B. Schweregrad, Häufigkeit, Zeit bis zum Auftreten, Reversibilität, wenn zutreffend) zu den folgenden Ereignissen, die mit der Anwendung von Hemlibra in Verbindung stehen:
 - Thromboembolische Ereignisse, die mit der gleichzeitigen Anwendung von Emicizumab und aktiviertem Prothrombinkomplex-Konzentrat (aPCC) in Verbindung stehen,
 - Thrombotische Mikroangiopathie, in Verbindung mit der gleichzeitigen Anwendung von Emicizumab und aPCC,
 - Lebensbedrohliche Blutungen aufgrund von Missinterpretationen der Standardgerinnungstests (nicht zuverlässig bei Patienten, die mit Emicizumab behandelt werden).
- Anwendungsempfehlungen für die gleichzeitige Anwendung von Bypassing-Präparaten und Emicizumab, einschließlich der folgenden Informationen:

- Die Behandlung mit prophylaktischen Bypassing-Präparaten sollte am Tag vor dem Beginn der Therapie mit Emicizumab beendet werden;
 - Der Arzt sollte mit allen Patienten und/oder Betreuungspersonen die genaue Dosis und den Anwendungsplan von Bypassing-Präparaten besprechen, falls diese bei Bedarf während einer Prophylaxe mit Emicizumab eingesetzt werden;
 - Emicizumab erhöht das Gerinnungspotenzial des Patienten. Deswegen ist es möglich, dass die erforderliche Dosis des Bypassing-Präparats, in Abhängigkeit von der Lokalisation und dem Ausmaß der Blutung sowie vom klinischen Zustand des Patienten, angepasst werden muss;
 - Bei Anwendung jeglicher Gerinnungsmittel (aPCC, rFVIIa, FVIII usw.) sollte die Blutung überprüft werden, bevor weitere Dosen gegeben werden;
 - Die Anwendung von aPCC sollte vermieden werden, es sei denn, es stehen keine anderen Therapieoptionen/-alternativen zur Verfügung, und die Dosierungsempfehlungen zu aPCC sollten eingehalten werden, wenn aPCC die einzige Therapieoption ist.
 - Wenn eine Behandlung mit aPCC in Betracht gezogen wird, muss der behandelnde Arzt die Risiken von TMA und Thromboembolie sorgfältig gegen das Blutungsrisiko abwägen.
- Informationen zur Interferenz von Emicizumab bei bestimmten Laborgerinnungstests, die die Zuverlässigkeit im Emicizumab-Setting beeinflussen und Warnhinweise, dass diese Tests nicht verwendet werden sollten, um die Aktivität von Emicizumab zu beurteilen, die Dosis für eine Faktor-Ersatztherapie zu bestimmen oder den Faktor-VIII—Hemmkörpertiter zu messen.
 - Informationen zu Assays und Methoden, die nicht von Emicizumab beeinflusst werden und verwendet werden können, um Koagulationsparameter während der Behandlung zu überwachen, mit spezifischer Beachtung des chromogenen Faktor-VIII-Aktivitäts-Tests;
 - Auflistung der Labortests, die nicht von Emicizumab beeinflusst werden;
 - Erinnerung, dass alle Patienten, die mit Emicizumab behandelt werden einen Patientenpass ausgehändigt bekommen sollten und angewiesen werden, diesen jederzeit mit sich zu führen und allen anderen Ärzten und medizinischen Fachkräften, von denen sie behandelt werden, und auch dem Laborpersonal, das die Blutgerinnungstests durchführt, vorzuzeigen;
 - Erinnerung, alle Nebenwirkungen, die mit der Anwendung von Emicizumab in Verbindung stehen, zu melden.

Der Patientenpass sollte die folgenden wesentlichen Elemente enthalten:

- Anweisung an Patienten, den Patientenpass zu jeder Zeit, einschließlich Notfallsituationen, bei sich zu tragen und ihn bei Arztbesuchen, Klinikaufenthalten, gegenüber Pflegepersonal, Laborpersonal oder Apothekern vorzuzeigen, um über ihre Behandlung mit Emicizumab und die Risiken zu informieren;
- Information über schwerwiegende, lebensbedrohliche thromboembolische Ereignisse oder Ereignisse thrombotischer Mikroangiopathie, die bei gleichzeitiger Anwendung mit Emicizumab und aktiviertem Prothrombinkomplex-Konzentrat (aPCC) bei Patienten unter Prophylaxe mit Emicizumab beobachtet wurden;
- Anweisung zur gleichzeitigen Anwendung von Bypassing-Präparaten und Emicizumab und Dosierungsempfehlungen für Patienten, die eine Behandlung mit Bypassing-Präparaten im perioperativen Setting benötigen;
- Warnhinweis zur Interferenz von Emicizumab mit bestimmten Laborgerinnungstests, die die Zuverlässigkeit beeinflussen und Information, dass Einzelfaktor-Assays, die chromogen- oder immunbasierte Methoden anwenden, nicht von Emicizumab beeinflusst werden und zur Überwachung der Gerinnungsparameter während der Behandlung eingesetzt werden können, mit spezifischen Aspekten für chromogene FVIII-Assays;
- Kontaktinformationen des Facharztes, der dem Patienten Emicizumab verschrieben hat.

Das Trainingsmaterial für Patienten/Betreuungspersonen sollte folgende Elemente enthalten:

- Packungsbeilage
- Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen

Der Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen sollte die folgenden wesentlichen Elemente enthalten:

- Was ist Emicizumab, wie wurde Emicizumab untersucht, und wie wird Emicizumab angewendet;
- Warnhinweis zu den Risiken, die bei der gleichzeitigen Anwendung von Bypassing-Präparaten und Hemlibra bestehen und Hinweis, bei Erhalt von aktiviertem Prothrombinkomplex-Konzentrat (aPCC), während ihnen Hemlibra verschrieben wurde oder sie Hemlibra erhalten, dies mit ihrem Arzt zu besprechen;
- Beschreibung der Anzeichen und Symptome der folgenden Sicherheitsbedenken und Erinnerung an die Bedeutung, die Anwendung von Hemlibra und aPCC umgehend zu beenden und ihren behandelnden Arzt zu informieren, wenn folgende Symptome auftreten:
 - Zerstörung von roten Blutkörperchen (thrombotische Mikroangiopathie)

- Blutgerinnsel (Thromboembolie)
- Information, dass ihnen ein Patientenpass ausgehändigt werden sollte und Erinnerung, diesen immer bei sich zu tragen und dem medizinischen Fachpersonal zu zeigen, von dem sie behandelt werden;
- Information zur Interferenz von Emicizumab mit bestimmten Blutgerinnungstests, die die Zuverlässigkeit beeinflussen und zur Bedeutung, den Patientenpass dem medizinischen Fachpersonal zu zeigen, von dem sie behandelt werden und dem Laborpersonal, das die Blutgerinnungstests durchführt;
- Erinnerung, jegliche Nebenwirkungen an ihren behandelnden Arzt zu melden.

Das Trainingsmaterial für Laborpersonal sollte folgende Elemente enthalten:

- Fachinformation
- Leitfaden für Laborpersonal

Der Leitfaden für Laborpersonal sollte die folgenden wesentlichen Elemente enthalten:

- Chemische Klasse, Wirkmechanismus, Pharmakodynamik und Indikation von Emicizumab
- Informationen zur Interferenz von Emicizumab mit bestimmten Laborgerinnungstests, die während der Prophylaxe mit Emicizumab die Zuverlässigkeit beeinflussen und den zugrundeliegenden hämostatischen Zustand des Patienten nicht korrekt widerspiegeln. Warnhinweis, dass diese Tests nicht verwendet werden sollten, um die Aktivität von Emicizumab zu beurteilen, die Dosis für eine Faktor-Ersatztherapie zu bestimmen oder den Faktor-VIII—Hemmkörpertiter zu messen;
- Informationen zu Assays und Methoden, die nicht von Emicizumab beeinflusst werden und verwendet werden können, um Koagulationsparameter während der Behandlung zu überwachen, mit spezifischer Beachtung des chromogenen Faktor-VIII-Aktivitäts-Tests;
- Auflistung der Labortests, die nicht von Emicizumab beeinflusst werden;
- Empfehlung, dass der Laborverantwortliche sich an den behandelnden Arzt wenden sollte, um abnormale Testergebnisse zu besprechen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Tabelle 3-22: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans (4)

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Thromboembolische Ereignisse (assoziiert mit Emicizumab und aPCC)	Routinemäßige Pharmakovigilanz Zusätzliche Pharmakovigilanz	<p>Fachinformation: Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.5: Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen</p> <p>Packungsbeilage: Abschnitt 2: Was sollten sie vor der Anwendung von Hemlibra beachten? Abschnitt 4: Welche Nebenwirkungen sind möglich? Die Behandlung sollte von einem Arzt, der in der Behandlung von Hämophilie und/oder Blutungsstörungen erfahren ist, eingeleitet und überwacht werden. Die routinemäßige Pharmakovigilanz Aktivitäten schließen zudem die Nutzung von spezifischen Fragebögen (guided questionnaires) ein. Eine Bewertung erfolgt als Teil der routinemäßigen PSUR/PBRER (Periodic Safety Update Report/ Periodic Benefit- Risk Evaluation Report) Berichterstattung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leitfaden für medizinisches Fachpersonal • Patientenpass • Leitfaden für Patienten/ Betreuungspersonen • PASS (Post-authorisation safety study) basierend auf dem EUHASS Register (European Haemophilia Safety Surveillance) • Befragungen von medizinischem Fachpersonal, Patienten/ Betreuungspersonen
Thrombotische Mikroangiopathie (assoziiert mit Emicizumab und aPCC)	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>Fachinformation: Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.5: Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen</p> <p>Packungsbeilage: Abschnitt 2: Was sollten sie vor der Anwendung von Hemlibra beachten? Abschnitt 4: Welche Nebenwirkungen sind möglich?</p>

Sicherheits- bedenken	Pharmakovigilanz- maßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen zur Risikominimierung
		<p>Die Behandlung sollte von einem Arzt, der in der Behandlung von Hämophilie und/oder Blutungsstörungen erfahren ist, eingeleitet und überwacht werden.</p> <p>Die routinemäßige Pharmakovigilanz Aktivitäten schließen zudem die Nutzung von spezifischen Fragebögen (guided questionnaires) ein.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Bewertung erfolgt als Teil der routinemäßigen PSUR/PBRER (Periodic Safety Update Report/ Periodic Benefit- Risk Evaluation Report) Berichterstattung.
	Zusätzliche Pharmakovigilanz	<ul style="list-style-type: none"> • Leitfaden für medizinisches Fachpersonal • Patientenpass • Leitfaden für Patienten/ Betreuungspersonen • PASS (Post-authorisation safety study) basierend auf dem EUHASS Register (European Haemophilia Safety Surveillance) <p>Befragungen von medizinischem Fachpersonal, Patienten/ Betreuungspersonen</p>
Wichtige potenzielle Risiken		
Lebens- gefährliche Blutungen aufgrund von Missinter- pretationen der Standard- gerinnungstest, die bei Patienten, die mit Emicizumab behandelt werden, nicht zuverlässig sind	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>Fachinformation: Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.5: Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</p> <p>Packungsbeilage: Abschnitt 2: Was sollten sie vor der Anwendung von Hemlibra beachten?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Behandlung sollte von einem Arzt, der in der Behandlung von Hämophilie und/oder Blutungsstörungen erfahren ist, eingeleitet und überwacht werden.
	Zusätzliche Pharmakovigilanz	<ul style="list-style-type: none"> • Leitfaden für medizinisches Fachpersonal • Patientenpass • Leitfaden für Patienten/ Betreuungspersonen • Leitfaden für Laborpersonal <p>Befragungen von medizinischem Fachpersonal, Patienten/ Betreuungspersonen</p>
Anaphylaxie, anaphylaktoide und systemische Hypersensitivitätsr eaktionen	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>Fachinformation: Abschnitt 4.3: Gegenanzeigen</p> <p>Packungsbeilage: Abschnitt 2: Was sollten sie vor der Anwendung von Hemlibra beachten?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Bewertung erfolgt als Teil der routinemäßigen PSUR/PBRER (Periodic Safety Update Report/ Periodic Benefit- Risk Evaluation Report) Berichterstattung.
	Zusätzliche	<ul style="list-style-type: none"> • PASS (Post-authorisation safety study) basierend auf dem

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanzmaßnahmen (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen zur Risikominimierung
	Pharmakovigilanz	EUHASS Register (European Haemophilia Safety Surveillance)
Immunogenität	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>Fachinformation: Abschnitt 5.1: Pharmakodynamische Eigenschaften</p> <ul style="list-style-type: none"> Eine Bewertung erfolgt als Teil der routinemäßigen PSUR/PBRER (Periodic Safety Update Report/ Periodic Benefit- Risk Evaluation Report) Berichterstattung.
Fehlende Informationen		
Anwendung bei Patientinnen, in Schwangerschaft und Stillzeit	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>Fachinformation: Abschnitt 4.6: Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</p> <p>Packungsbeilage: Abschnitt 2: Was sollten sie vor der Anwendung von Hemlibra beachten?</p> <p>Eine Bewertung erfolgt als Teil der routinemäßigen PSUR/PBRER (Periodic Safety Update Report/ Periodic Benefit- Risk Evaluation Report) Berichterstattung.</p>
Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>Fachinformation: Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung (Besondere Personengruppen)</p> <p>Eine Bewertung erfolgt als Teil der routinemäßigen PSUR/PBRER (Periodic Safety Update Report/ Periodic Benefit- Risk Evaluation Report) Berichterstattung.</p>
Anwendung bei älteren Patienten	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>Fachinformation: Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung (Besondere Personengruppen)</p> <p>Eine Bewertung erfolgt als Teil der routinemäßigen PSUR/PBRER (Periodic Safety Update Report/ Periodic Benefit- Risk Evaluation Report) Berichterstattung.</p>
Perioperatives Management von Patienten unter Emicizumab Behandlung	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>Fachinformation: Abschnitt 5.1: Pharmakodynamische Eigenschaften</p> <p>Eine Bewertung erfolgt als Teil der routinemäßigen PSUR/PBRER (Periodic Safety Update Report/ Periodic Benefit- Risk Evaluation Report) Berichterstattung.</p>
Sicherheit von Emicizumab bei Patienten, die Immuntoleranz-induktion erhalten	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>Fachinformation: Abschnitt 4.5: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</p> <p>Eine Bewertung erfolgt als Teil der routinemäßigen PSUR/PBRER (Periodic Safety Update Report/ Periodic Benefit- Risk Evaluation Report) Berichterstattung.</p>
Quelle: RMP (4)		

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

Nicht zutreffend.

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.

Hinsichtlich der qualitätsgesicherten Anwendung von Hemlibra® ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgende Dokumente zugrunde: Anhang I [1] und II der (deutschen) Produktinformation, der EPAR und der Risk-Management-Plan (EU-RMP) (2–4).

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. Roche Pharma AG. Fachinformation Hemlibra (Emicizumab): Stand März 2018.
2. Roche Pharma AG. Emicizumab (Hemlibra): Produktinformationen inklusiver aller Anhänge 2018.
3. European Medicines Agency (EMA). European public assessment report (EPAR): Hemlibra (Emicizumab); 2018.
4. Roche Pharma AG. The EU Risk Management Plan for HEMLIBRA (Emicizumab): RMP Version number: 1.3 2018