

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)

Shire Deutschland GmbH

Modul 3 A

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A

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

Stand: 15.05.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Verzeichnis eigener Tabellen	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	16
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	21
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	21
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	36
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	44
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	48
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	50
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	51
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	52
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	59
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	60
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	66
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	72
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	78
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	81
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	82
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	84
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	86
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	89
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	89
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	92
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	92
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	93
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	98
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	98
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	98

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	49
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	51
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	73
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	79
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	80
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	81
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	82

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3-A: Blutstillung (primäre Hämostase)	22
Abbildung 3-B: Vereinfachte Darstellung der Blutgerinnungskaskade (sekundäre Hämostase)	22
Abbildung 3-C: Erbgang der Hämophilie A, bei hämophilem Mann und gesunder Frau	24
Abbildung 3-D: Erbgang der Hämophilie A, bei gesundem Mann und Konduktorin	25
Abbildung 3-E: Erbgang der Hämophilie A, bei hämophilem Mann und Konduktorin	26
Abbildung 3-F: Individuelles PK-Profil erstellt mit myPKFiT®	40
Abbildung 3-G: Dosierungsberechnungsdiagramm erstellt mit myPKFiT®	41

Verzeichnis eigener Tabellen

Tabelle 3-A: FVIII-Präparate und ihre spezifische Aktivität.....	12
Tabelle 3-B: Klassifikation der Schweregrade von Hämophilie A nach ISTH und BÄK.....	29
Tabelle 3-C: Dosierempfehlung der FVIII-Präparate nach Indikation	35
Tabelle 3-D: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz durch demografische Veränderungen	47
Tabelle 3-E: Prävalenzentwicklung bis zum Jahr 2021	48
Tabelle 3-F: Hämophilie A-Patienten differenziert nach Schweregrad und Alter gemäß IQWiG (90)	50
Tabelle 3-G: Dosierungsempfehlungen für die Bedarfstherapie mit FVIII	61
Tabelle 3-H: Verbrauch an Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) pro Gabe und pro Jahr – Anzahl Durchstechflaschen und Verbrauch	71
Tabelle 3-I: Verbrauch an Efmoroctocog alfa (Elocta®) pro Gabe und pro Jahr – Anzahl Durchstechflaschen und Verbrauch)	72
Tabelle 3-J: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, optimierte Darstellung für FVIII-Präparate	73

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AUC	area under the curve
BÄK	Bundesärztekammer
CL	Clearance (Eliminationsgeschwindigkeit eines Arzneistoffes)
DDD	Defined Daily Dose
DHR	Deutsches Hämophileregister
EAHAD	European Association for Haemophilia and Allied Disorders
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
FVIII	Faktor VIII
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humaner Immundefizienz-Virus
HWZ	Halbwertszeit
I.E.	Internationale Einheit
IgG	Immunglobulin G
IQR	interquartile range (Interquartilsabstand)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	Incremental recovery
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
IU	International Unit (Internationale Einheit)
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
Morbi-RSA	Morbiditätsadjustierter Risikostrukturausgleich
MRT	mean residence time (mittlere Verweildauer)

Abkürzung	Bedeutung
PARV	Parvovirus
pdFVIII	plasma derived factor VIII (plasmatisch gewonnener Faktor VIII)
PEG	Polyethylenglykol, pegyliert
PK	Pharmakokinetik, pharmakokinetisch
rFVIII	recombinant factor VIII (rekombinant hergestellter Faktor VIII)
SD	Solvent-Detergent
SGB	Sozialgesetzbuch
VWF	von-Willebrand-Faktor
WFH	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 dagegensprechen.

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 nicht medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den 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.

Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) ist zugelassen für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor VIII-Mangel) (1, 2).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für die Nutzenbewertung von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) ist Efmoroctocog alfa (Elocta[®]).

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).

Mitte des Jahres 2012 wurde seitens Shire eine Beratungsanforderung (2012-B-023) zur Dossierpflicht von Adynovi[®] (Wirkstoff: Rurioctocog alfa pegol) an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gestellt. Mit Schreiben vom 02.08.2012 teilte der G-BA mit, dass eine Nutzenbewertung nicht vorgesehen sei. Dies wurde begründet mit der Tatsache, dass Rurioctocog alfa als alter Wirkstoff klassifiziert wurde. Demnach wurde kein erneuter Beratungsantrag gestellt und somit fand auch kein Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in Bezug auf das vorliegende Dossier statt.

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

In den bisherigen Beschlüssen zur Nutzenbewertung von Faktorpräparaten für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A hat der G-BA als ZVT rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktoren festgelegt. Hierbei wurde vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um FVIII-substitutionspflichtige Hämophiliepatienten handelt (3-6).

Shire sieht für Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) eine Vergleichbarkeit nur gegenüber *in der Wirkdauer verlängerten*, rekombinanten FVIII-Präparaten der dritten Generation gegeben. Das

einziges FVIII-Präparat, das in seiner Halbwertszeit verlängert ist und die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V durchlaufen hat, ist Efmoroctocog alfa (Elocta[®]). Ein zweckmäßiger Vergleich innerhalb der Kategorie von Halbwertszeit-verlängerten FVIII-Produkten war bislang folglich nicht möglich. Mit Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) besteht nun erstmals die Möglichkeit dazu.

Die Position von Shire steht auch im Einklang mit der Position der Fachgesellschaften (Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung GTH und Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGHO), die in mehreren Verfahren zu Faktor VIII-Präparaten die Festlegung des Herstellers auf einen rekombinanten Wirkstoff als ZVT geteilt haben. Im aktuellen Verfahren zum Faktor IX-Präparat Nonacog beta pegol wurde explizit darauf hingewiesen, dass die Einführung von Halbwertszeit verlängerten Präparaten bereits zu einer Veränderung in der Regelversorgung geführt hat. Mit diesen ist eine effektive Prophylaxe realisierbar, die mit herkömmlichen Faktor IX Präparaten nicht immer durchführbar ist. Die Aussagen wurden zwar im Kontext der Behandlung von Patienten mit Hämophilie B getroffen, sind aber aus Sicht von Shire auch auf die Situation von Patienten mit Hämophilie A übertragbar.

Als ZVT wird daher Efmoroctocog alfa (Elocta[®]) als bislang einzig infrage kommender Wirkstoff benannt.

Ergänzend sei angeführt, dass Efmoroctocog alfa (Elocta[®]) aktuell die Verhandlungen eines Erstattungsbetrages nach § 130b SGB V durchlaufen hat. Da es keinen Zusatznutzen gegenüber rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktoren erhalten hat, ist davon auszugehen, dass es aufgrund der Vorgaben des § 130b Abs.3 S.2 SGB V das derzeit wirtschaftlichste FVIII-Präparat ist. Efmoroctocog alfa (Elocta[®]) entspräche somit der ursprünglichen, bis zum 12.08.2013 geltenden Vorgabe der AM-NutzenV, dass für die Bestimmung der ZVT bei mehreren Alternativen die wirtschaftlichere Therapie zu wählen sei.

Die der Einschätzung zugrunde liegenden Aspekte der Vergleichbarkeit von FVIII-Präparaten werden im nachfolgenden Abschnitt detailliert diskutiert.

Begründung für die Beschränkung auf rekombinante Faktor VIII-Präparate

Sicherheit

Vor dem Jahr 1986 führte die Verwendung von aus Blutspenden gewonnenen, nicht virusinaktivierten Gerinnungsfaktorpräparaten in den Folgejahren zur Infizierung von Tausenden Hämophiliepatienten mit durch Blut übertragenen Viren wie dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) und dem Hepatitis C-Virus (HCV). Im Jahr 1981 wurde schließlich ein pasteurisiertes, aus Plasma gewonnenes FVIII- und von-Willebrand-Faktor-Konzentrat eingeführt (Haemate[®]), bei dem diese Viren effektiv inaktiviert werden konnten. Zusätzlich zur Pasteurisierung wurden später weitere virusinaktivierende Techniken für aus Blutplasma gewonnene Gerinnungsfaktoren wie Solvent-Detergent (SD)-Verfahren entwickelt (7). Trotz dieser Fortschritte wurden häufig

weiterhin kostengünstigere, nicht virusinaktivierte Faktorkonzentrate verwendet. Da zu dieser Zeit keine Chargendokumentation durchgeführt wurde, konnten kontaminierte Präparate nicht identifiziert werden. Dennoch blieb den Betroffenen bei Blutungen keine Wahl, sich trotz des erhöhten Risikos einer Infektion zum damaligen Zeitpunkt auch nicht virusinaktivierte Faktorpräparate zu injizieren (8). Nach Angaben der britischen Hämophilie-Gesellschaft (The Haemophilia Society) wurden in den 1970er- und 1980er-Jahren über 4.000 Hämophiliepatienten mit HIV oder HCV infiziert. Von diesen sind bis heute etwa 2.000 Patienten an den Folgen der Virusinfektionen gestorben (9). Obwohl die Mortalität durch HIV bzw. AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) bei Patienten mit Hämophilie weiter abnimmt, bleibt HIV ein wichtiges Problem, insbesondere da eine HIV/HCV-Koinfektion das Risiko einer progredienten Lebererkrankung erhöhen kann (10). Mitte bis Ende der 1980er-Jahre wurden schließlich alle plasmatischen Faktorpräparate (pdFVIII-Präparate) mithilfe der genannten virusinaktivierenden Verfahrenstechniken aufbereitet (7).

Obgleich Hersteller von pdFVIII-Präparaten heutzutage verschiedene Methoden der Virusinaktivierung nutzen, um das Risiko einer Übertragung von bekannten Pathogenen zu reduzieren (11), existieren bisher keine Techniken zur Eliminierung von Parvovirus B19, das ebenfalls durch Blut übertragen wird und zu Erkrankungen führen kann. Des Weiteren bleibt unklar, wie effektiv virusinaktivierende Methoden bezüglich bislang unbekannter Pathogene sind (12). Weitere hüllenlose Viren wie das Parvovirus PARV4 oder die hiermit verwandte Variante PARV5 können in pdFVIII-Produkten enthalten sein (13, 14). Eine PARV4-Infektion wird als Ursache für eine Enzephalitis in Betracht gezogen (15). Ausgehend von den Erfahrungen mit PARV4, das erstmals im Jahr 2005 beschrieben wurde, weisen die World Federation of Hemophilia (WFH) und die European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) in ihren Richtlinien zudem auf eine Gefährdung durch Prionen hin, da diese beim Herstellungsprozess von pdFVIII-Präparaten nicht inaktiviert werden können. Pathogene Varianten von Prionen werden als Ursache u. a. der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung angesehen (16, 17). Die Möglichkeit einer Prionenübertragung durch pdFVIII-Produkte wurde von der Europäischen interdisziplinären Arbeitsgruppe in ihrer Empfehlung insofern adressiert, als rekombinante FVIII-Präparate (rFVIII-Präparate) bei der Therapie von Hämophiliepatienten bevorzugt einzusetzen sind (18). Auch in einigen internationalen Leitlinien z. B. aus Großbritannien und Kanada wird wegen des Risikos von Infektionen die Verwendung von rFVIII-Produkten zur Substitutionstherapie empfohlen (19, 20).

Rekombinante FVIII-Präparate der ersten und zweiten Generation enthalten tierische und/oder menschliche Proteine entweder im Zellkulturmedium (2. Generation) oder sowohl im Zellkulturmedium als auch im finalen Konzentrat (1. Generation); rFVIII-Präparate der dritten Generation beinhalten dagegen als Endprodukte keine tierischen oder menschlichen Plasmaproteine. Auch das Zellkulturmedium ist frei von Proteinen aus tierischem oder menschlichem Blut. Des Weiteren wird auf den Zusatz von Plasmaproteinen bei der Herstellung verzichtet. Im Vergleich zu pdFVIII-Konzentraten ist das Risiko einer viralen Kontamination bei rFVIII-Präparaten im Allgemeinen wesentlich geringer. Zudem lässt sich mit fortschreitender Generation eine Risikoreduktion der Erregerübertragung zeigen. Bei keinem

derzeit verfügbarem rFVIII-Produkt konnten Serokonversionen bezüglich HIV, Hepatitis-B-Viren (HBV) oder HCV beobachtet werden (21).

Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) zählt wie Octocog alfa (Advate[®]), Efmoroctocog alfa (Elocta[®]), Simoctocog alfa (Nuwiq[®]), Turoctocog alfa (NovoEight[®]), Moroctocog alfa (ReFacto AF[®]) und Lonoctocog alfa (Afstyla[®]) zur dritten Generation von rFVIII-Präparaten (1, 2, 22-27).

Qualität

Aussagen zur Qualität von FVIII-Konzentraten können laut Querschnitts-Leitlinien der Bundesärztekammer (BÄK) u. a. anhand folgender Kriterien getroffen werden: verwendetes Ausgangsmaterial, Isolierungs- und Herstellungsverfahren, Gerinnungsaktivität, Reinheitsgrad des Konzentrates (spezifische Aktivität, zusätzliche Proteinverunreinigungen), Virusinaktivierungsverfahren sowie Immunogenität und Art der Stabilisatoren.

Der Reinheitsgrad von FVIII-Konzentraten wird bestimmt als spezifische Aktivität in Einheiten des wirksamen Faktors pro mg Gesamtprotein (28). Im Vergleich zu pdFVIII-Konzentraten weisen rFVIII-Präparate im Allgemeinen eine wesentlich höhere spezifische Aktivität auf (vgl. Tabelle 3-A). Für Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) liegt die spezifische Aktivität bei bis zu 8.000 I. E. pro mg Protein (1, 2). Zudem können je nach Produkt pdFVIII-Präparate neben dem eigentlichen FVIII weitere Plasmaproteine in unterschiedlicher Konzentration aufweisen. Es gibt Hinweise, dass einige dieser Plasmaproteine entzündungsfördernde Effekte haben könnten (29). Allgemein kann der Reinheitsgrad von rFVIII-Produkten gegenüber pdFVIII-Produkten als höher beurteilt werden. Bezüglich der Verwendung von Stabilisatoren als Qualitätskriterium sind lediglich rFVIII-Präparate der zweiten und dritten Generationen frei von humanen Komponenten und enthalten Zuckermoleküle wie z. B. Saccharose als Stabilisatoren. Bei rFVIII-Präparaten der ersten Generation sowie bei pdFVIII-Konzentraten wurde noch Humanalbumin verwendet (28).

Hinsichtlich der Aspekte Sicherheit und Qualität stellen grundsätzlich nur rFVIII-Produkte der dritten Generation einen geeigneten Vergleich zu Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) dar.

Tabelle 3-A: FVIII-Präparate und ihre spezifische Aktivität

Handelsname	INN-Name, Ausgangsmaterial oder rFVIII Generation	Spezifische Aktivität gemäß Fachinformation in I. E./mg Protein
Adynovi [®] (1, 2)	Rurioctocog alfa pegol, 3. Gen rFVIII	4.000 – 6.500
Afstyla [®] (27)	Lonoctocog alfa, 3. Gen rFVIII	7.400 – 16.000
Elocta [®] (23)	Efmoroctocog alfa, 3. Gen rFVIII	4.000 - 10.200
Nuwiq [®] (30)	Simoctocog alfa, 3. Gen rFVIII	ca. 9.500
Vihuma [®] (31)	Simoctocog alfa, 3. Gen rFVIII	ca. 9.500
NovoEight [®] (25)	Turoctocog alfa, 3. Gen. rFVIII	ca. 8.300
ReFacto AF [®] (26)	Moroctocog alfa, 3. Gen. rFVIII	7.600 - 13.800

Handelsname	INN-Name, Ausgangsmaterial oder rFVIII Generation	Spezifische Aktivität gemäß Fachinformation in I. E./mg Protein
Advate® (22)	Octocog alfa, 3. Gen. rFVIII	ca. 4.000 - 10.000
Recombinate Antihämophilie Faktor® (32)	Octocog alfa, 1. Gen rFVIII	ca. 4.000 - 8.000
Kovaltry® (33)	Octocog alfa, 3. Gen rFVIII	ca. 4.000
Iblias® (34)	Octocog alfa, rFVIII	ca. 4.000
Kogenate® (35)	Octocog alfa, 2. Gen. rFVIII	*
Helixate® NexGen (36)	Octocog alfa, 2. Gen. rFVIII	*
Beriate® (37)	FVIII aus humanem Plasma	mittlere ca. 400
Octanate® (38)	FVIII aus humanem Plasma	ca. 100
FVIII SDH Intersero® (39)	FVIII aus humanem Plasma	ca. 100
Haemoctin SDH® (40)	FVIII aus humanem Plasma	ca. 100
IMMUNATE STIM plus® (41)	FVIII und VWF aus humanem Plasma	70 ± 30
Wilate® (42)	FVIII und VWF aus humanem Plasma	> 60 bzw. > 67 ^a
Fanhdi® (43)	FVIII und VWF aus humanem Plasma	≥ 2,5 - 10 ^b
Haemate® P (44)	FVIII und VWF aus humanem Plasma	ca.2 - 6
Optivate® (45)c	FVIII und VWF aus humanem Plasma	ca. 43
Quellen: in Tabelle genannt		
Anmerkungen:		
*Nicht dargestellt, da die spezifische Aktivität im Einstufentest (Kogenate® bzw. Helixate® NexGen) ermittelt wurde.		
^a abhängig von der jeweiligen Wirkstärke (Wilate® 450/900 bzw. Wilate® 500/1000)		
^b abhängig von der jeweiligen Stärke (250, 500, 1000 oder 1500 I.E.)		
^c Gemäß Lauer-Taxe außer Vertrieb gemeldet; hier zur Vergleichbarkeit mit bisheriger G-BA-Sprachpraxis angeführt		

Begründung für die Beschränkung auf rFVIII-Präparate mit verlängerter Wirkdauer

Wie ein Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) aus dem Jahr 2015 zeigt, ist die prophylaktische Therapie der Hämophilie A im Vergleich zu einer Bedarfsbehandlung hinsichtlich der Verhütung von schweren Blutungen und der Reduktion von Schmerzen deutlich überlegen (46). In einer prospektiven, randomisierten Untersuchung konnte zudem gezeigt werden, dass Kinder von einer frühbeginnenden prophylaktischen Therapie im Vergleich zu einer reinen Bedarfsbehandlung insofern profitieren als sich deutlich seltener Gelenkblutungen und damit assoziiert weniger Gelenkschäden ergeben sowie allgemein die jährliche Blutungsrate deutlich vermindert werden

kann (47). Auch für Jugendliche und Erwachsene mit schwerer Hämophilie A konnte in der sogenannten POTTER-Studie („Prophylaxis versus On-demand Therapy Through Economic Report“) eine statistisch signifikante Überlegenheit der prophylaktischen Therapie gegenüber einer Bedarfsbehandlung beobachtet werden. So war unter Prophylaxe die Anzahl an Gelenkblutungen ebenso wie die Häufigkeit von Blutungen im Allgemeinen wesentlich geringer (48).

Wegen der verhältnismäßig kurzen Halbwertszeit (ca. 12 Std.) von auf dem Markt befindlichen, FVIII-Konzentraten mit Standardhalbwertszeit (s. auch folgender Absatz) besteht unter Anwendung einer prophylaktischen Therapie allerdings die Notwendigkeit häufiger Injektionen. Dies führt insbesondere bei Kindern und Jugendlichen, aber auch bei erwachsenen Patienten zu erheblichen Belastungen. Eine hohe Applikationsfrequenz wird insbesondere von Patienten mit ungünstigen Bedingungen für die Venenpunktion, wie zum Beispiel Kindern oder älteren Menschen, als einschränkend erlebt (49). Aber auch für Jugendliche in der Pubertät stellt die Häufigkeit der Infusionen gerade in dieser Lebensphase eine erhebliche Belastung dar, woraus oftmals Compliance-Probleme resultieren. Im Erwachsenenalter sind Hämophilie-Patienten mit der Herausforderung konfrontiert, die häufigen intravenösen FVIII-Gaben mit dem Berufsleben zu vereinbaren.

In der Hämophilieforschung wird daher ein Fokus auf die Entwicklung von rFVIII-Produkten gesetzt, die eine klinisch relevante Halbwertszeitverlängerung erreichen können (50, 51). Gegenwärtig sind als rFVIII-Produkte mit verlängerter Halbwertszeit lediglich Efmoroctocog alfa (Elocta®) und Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) auf dem europäischen Markt zugelassen. In einem aktuellen, systematischen Review basierend auf publizierter Literatur und regulatorischen Reports wurden verschiedene pharmakokinetische Parameter rekombinanter FVIII-Wirkstoffe und deren Technologien verglichen und lediglich Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) sowie Efmoroctocog alfa (Elocta®) als Wirkstoffe mit verlängerter Halbwertszeit klassifiziert (52).

Zur Verlängerung der Halbwertszeit stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Diese bestehen in der Regel darin, die Gerinnungsfaktoren mit anderen Molekülen zu verbinden, die entweder selbst eine längere Halbwertszeit besitzen oder aber den Faktor vor Abbauprozessen abschirmen. Hierbei sind vor allem Moleküle zu nennen, die bereits bei Wirkstoffen mit anderen Indikationen erfolgreich eingesetzt wurden: Polyethylenglykol (PEG) und die Fc-Domäne des Immunglobulins G (IgG) (53).

Wesentliche pharmakokinetische Parameter (PK-Parameter) für eine prophylaktische Therapie mit halbwertszeitverlängerten rFVIII-Präparaten stellen die Eliminationsgeschwindigkeit eines Arzneistoffes (Clearance; CL), die Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve eines Pharmakons (area under the curve; AUC), die mittlere Verweildauer (mean residence time; MRT) und die Halbwertszeitverlängerung dar (54). Gegenüber FVIII-Produkten mit Standardhalbwertszeit weisen FVIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit (HWZ) substantielle Vorteile hinsichtlich dieser PK-Parameter auf (55-57).

Bezüglich der HWZ ist zu beachten, dass nicht die absolute HWZ betrachtet werden sollte, sondern deren relative Verlängerung im Vergleich zu FVIII-Präparaten mit Standardhalbwertszeit (55, 56, 58), da die Vergleichbarkeit der absoluten HWZ zwischen unterschiedlichen FVIII-Produkten erschwert sein kann. So können u. a. unterschiedliche Analysetechniken (nicht kompartimentelle vs. kompartimentelle Analysen), verschiedene Labormessverfahren (einstufige vs. chromogene Messung) sowie die Arzneimittelresorption, -verteilung und -elimination zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. Die relative HWZ hingegen gibt den verhältnismäßigen Unterschied in der HWZ eines bestimmten FVIII-Präparates zu einem Vergleichsprodukt an (Verlängerung oder Reduktion). Die Berechnung findet hierbei in klar definierten pharmakokinetischen Studien (PK-Studien) statt. Dadurch ist die relative HWZ weniger abhängig von der untersuchten Population (z. B. Alter, Körpergewicht), und die Variabilität in den Messungen ist geringer.

Die Halbwertszeitsverlängerung von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) und Efmoroctocog alfa (Elocta[®]) gegenüber Octocog alfa (Advate[®]) kann als vergleichbar betrachtet werden. Bei Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) liegt eine Halbwertszeit vor, die 1,4- bis 1,5-mal¹ länger ist im Vergleich zu Octocog alfa (Advate[®]) (vgl. auch (1, 2)). Hinsichtlich der mittleren Halbwertszeit weist Efmoroctocog alfa (Elocta[®]) eine ähnliche Steigerung – um das 1,5-Fache – gegenüber Octocog alfa (Advate[®]) auf (vgl. auch (56)).

Bei Anwendung von halbwertszeitverlängerten FVIII-Präparaten können gegenüber FVIII-Präparaten mit Standardhalbwertszeit höhere Talspiegel festgestellt sowie Hinweise zur Verminderung der Blutungshäufigkeit gefunden werden (59, 60). In einer klinischen Studie mit zuvor behandelten Patienten, die unter schwerer Hämophilie A litten, war bei Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) die verlängerte HWZ mit einer Senkung der Blutungsrate assoziiert. Dies deutet darauf hin, dass Blutungsereignisse unter Behandlung mit halbwertszeitverlängerten FVIII möglicherweise besser verhütet werden können. Im Vergleich zu der vorangegangenen Behandlung mit FVIII-Präparaten mit Standardhalbwertszeit berichten die Studienteilnehmer zudem eine höhere Zufriedenheit hinsichtlich der verringerten Applikationshäufigkeit von halbwertszeitverlängertem FVIII (61). Durch die Reduktion der Applikationsfrequenz könnte wiederum die Therapieadhärenz der Patienten erhöht und deren Lebensqualität verbessert werden (49).

Neben Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) ist bislang lediglich Efmoroctocog alfa (Elocta[®]) als FVIII-Präparat in Deutschland zugelassen, das ebenfalls über eine verlängerte HWZ verfügt und im Gegensatz zu den FVIII-Präparaten mit Standardhalbwertszeit hinsichtlich der PK-Eigenschaften mit Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) vergleichbar ist (1, 2, 23, 62, 63). In seiner pharmakologischen Wirkungsweise gleicht Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) dem humanen FVIII.

¹ Diese Spannweite kommt durch die Verwendung unterschiedlicher Assays zustande (einstufige vs. chromogene Messung).

Wegen der folgenden Aspekte sieht Shire, im Gegensatz zu den rFVIII-Produkten mit Standardhalbwertszeit, eine Vergleichbarkeit nur zwischen Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) und Efmoroctocog alfa (Elocta[®]) als gegeben:

- Vergleichbarkeit hinsichtlich wichtiger PK-Parameter (HWZ, AUC, MRT, CL, IR)
- Vergleichbare Applikationsfrequenz und Möglichkeit höherer Talspiegel
- Hinweis auf eine bessere Verhütung von Blutungen gegenüber rFVIII mit Standardhalbwertszeit
- Möglichkeit zur Steigerung der Therapieadhärenz
- Möglichkeit, bei ähnlichem PK-Profil angemessene Vergleiche der Verbräuche und Kosten vorzunehmen

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben in Abschnitt 3.1.2 beruhen im Wesentlichen auf Fachinformationen der genannten FVIII-Präparate sowie auf veröffentlichten Beschlusstexten des G-BA. Zudem wurden mittels Handrecherche in bibliografischen Datenbanken relevante Publikationen ausgewählt. Des Weiteren dienten Behandlungsleitlinien und Empfehlungen sowie Internetseiten einschlägiger Fachverbände und -organisationen als Quellen zur Erstellung des Abschnittes. Zur Darstellung pharmakokinetischer Eigenschaften von FVIII-Produkten wurde zudem auf klinische Studien zu Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) zurückgegriffen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Shire. Fachinformation. Adynovi 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E., 2000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Wien, Österreich: Baxalta Innovations GmbH; Stand: Feb 2018.
2. Shire. Fachinformation. Adynovi 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Wien, Österreich: Baxalta Innovations GmbH; Stand: Feb. 2018.
3. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Turoctocog alfa. Berlin:

- Gemeinsamer Bundesausschuss; 3. Juli 2014 [cited 2017 Jan 25]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2615/2016-06-16_AM-RL-XII_Efmoroctocog-alfa_D-195_BAnz.pdf.
4. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Simoctocog alfa. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss; 7. Mai 2015 [cited 2017 Jan 25]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2245/2015-05-07_AM-RL-XII_Simoctocog%20alfa_2014-11-15-D-140_BAnz.pdf.
 5. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Efmoroctocog alfa. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss; 16. Juni 2016 [cited 2017 Feb 16]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2615/2016-06-16_AM-RL-XII_Efmoroctocog-alfa_D-195_BAnz.pdf.
 6. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lonoctocog alfa vom 20. Juli 2017 [cited 2017 Nov 30]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4484/2017-07-20_AM-RL-XII_Lonoctocog-alfa_D-273-TrG.pdf.
 7. Schramm W. The history of haemophilia - a short review. *Thrombosis research*. 2014;134 Suppl 1:S4-9.
 8. Bidlingmaier C, Olivieri M, Kurnik K. Hämophilie - Erfolgsgeschichte mit Hindernissen: Hämophiliezentrum München; 2007 [cited 2016 Jan 25]. Available from: https://www.klinikum.uni-muenchen.de/Kinderklinik-und-Kinderpoliklinik-im-Dr-von-Haunerschen-Kinderspital/download/inhalt/zentren/haemostaseologie/Geschichte_der_Haemophilie.pdf.
 9. The Haemophilia Society. The History of Contaminated Blood. London, UK; 2017 [cited 2017 May 23]; Available from: <http://haemophilia.org.uk/support/day-day-living/patient-support/contaminated-blood/history-contaminated-blood/>.
 10. Schramm W, Krebs H. Todesursachen bei Hämophilie-Patienten in Deutschland 2006/2007. *Hamostaseologie*. 2008;28(Suppl 1):S5-S11.
 11. NHF. Fast Facts. About Bleeding Disorders. New York, USA: National Hemophilia Foundation for all bleeding disorders; 2017 [cited 2017 Jan 25]; Available from: <https://www.hemophilia.org/About-Us/Fast-Facts>.
 12. Grillberger L, Kreil TR, Nasr S, Reiter M. Emerging trends in plasma-free manufacturing of recombinant protein therapeutics expressed in mammalian cells. *Biotechnology journal*. 2009;4(2):186-201.
 13. Sharp CP, Lail A, Donfield S, Simmons R, Leen C, Klenerman P, et al. High frequencies of exposure to the novel human parvovirus PARV4 in hemophiliacs and injection drug users, as detected by a serological assay for PARV4 antibodies. *The Journal of infectious diseases*. 2009;200(7):1119-25.
 14. Fryer JF, Delwart E, Hecht FM, Bernardin F, Jones MS, Shah N, et al. Frequent detection of the parvoviruses, PARV4 and PARV5, in plasma from blood donors and symptomatic individuals. *Transfusion*. 2007;47(6):1054-61.
 15. Benjamin LA, Lewthwaite P, Vasanthapuram R, Zhao G, Sharp C, Simmonds P, et al. Human parvovirus 4 as potential cause of encephalitis in children, India. *Emerging infectious diseases*. 2011;17(8):1484-7.

16. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2013;19(1):e1-47.
17. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2008;14(2):361-74.
18. Ludlam CA, Mannucci PM, Powderly WG, European Interdisciplinary Working G. Addressing current challenges in haemophilia care: consensus recommendations of a European Interdisciplinary Working Group. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2005;11(5):433-7.
19. Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. Hemophilia and von Willebrand's disease: 2. Management. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 1995;153(2):147-57.
20. Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2008;14(4):671-84.
21. NHF. Masac recommendations concerning products licensed for the treatment of hemophilia and other bleeding disorders. New York, USA: National Hemophilia Foundation for all bleeding disorders; 2016 [cited 2017 Jan 25]. Available from: <https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/246Text.pdf>.
22. Baxalta. Fachinformation. ADVATE 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E./ 1500 I.E./2000 I.E./ 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Wien, Österreich: Baxter AG; Stand: Mai 2015.
23. Biogen. Fachinformation. Elocta 250/500/750/1000/1500/2000/3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Maidenhead/Berkshire, UK: Biogen Idec Ltd.; 2016 [cited 2017 Feb 16]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003964/WC500198642.pdf.
24. Octapharma. Fachinformation. 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Stockholm, Schweden: Octapharma AB; 2015 [cited 2017 Feb 16]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002813/WC500179340.pdf.
25. Novo Nordisk. Fachinformation. NovoEight®. Bagsværd, DK: Novo Nordisk A/S; Stand: Jun 2015.
26. Pfizer. Fachinformation. ReFacto AF® 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E./ 2000 I.E./ 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze. Sandwich/Kent, UK: Pfizer Limited; Stand: Jul 2016.
27. CSL Behring. Fachinformation. AFSTYLA 250 I.E. / 500 I.E. / 1000 I.E. / 1500 I.E. / 2000 I.E. / 2500 I.E. / 3000 I.E. Marburg: CSL Behring GmbH; Stand: Jan 2017.
28. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. überarbeitete und aktualisierte Auflage. Berlin: Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats; 2014 [cited 2016 Jan 25]. Available from: http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf.

29. Brodde MF, Kehrel BE. Markers of Blood Cell Activation and Complement Activation in Factor VIII and von Willebrand Factor Concentrates. *Transfusion medicine and hemotherapy* : offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhamatologie. 2010;37(4):175-84.
30. Octapharma. Fachinformation. Nuwiq 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Stockholm, Schweden: Octapharma AB; Stand: Nov 2015.
31. Octapharma. Fachinformation. Vihuma 250/500/1000/2000 IU powder and solvent for solution for injection. Stockholm, Sweden: Octapharma AB; 2017.
32. Baxalta. Fachinformation. Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Unterschleißheim: Baxalta Deutschland GmbH; Stand: Jul 2016.
33. Bayer. Fachinformation. Kovaltry® 250 I.E. /500 I.E. /1000 I.E. /2000 I.E. /3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Berlin: Bayer Pharma AG; Stand: Feb 2016.
34. Bayer. Fachinformation. Iblis 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E./3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Berlin: Bayer Pharma AG; Stand: Feb 2016.
35. Bayer. Fachinformation. KOGENATE Bayer 250 / 500 / 1000 / 2000 / 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Berlin: Bayer Pharma AG; Stand: Sep 2016.
36. Bayer. Fachinformation. Helixate® NexGen 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Berlin: Bayer Pharma AG; Stand: Feb 2014.
37. CSL Behring. Fachinformation. Beriate® 250/500/1000/2000. Marburg: CSL Behring GmbH; Stand: Jun 2016.
38. Octapharma. Fachinformation. Octanate 250/500/1000. Langenfeld: Octapharma GmbH; Stand: Sep 2015.
39. Intersero. Fachinformation. Faktor VIII SDH Intersero. Walluf: Intersero GmbH; Stand: Okt 2016.
40. Biotest. Fachinformation. Haemoctin® SDH 250/500/1000. Dreieich: Biotest Pharma GmbH; Stand: Sep 2016.
41. Baxter. Fachinformation. IMMUNATE STIM plus 250I.E./500 I.E./1000 I.E. Immuno Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Unterschleißheim: Baxter Deutschland GmbH; Stand: Jul 2012.
42. Octapharma. Fachinformation. Wilate 500/1000. Langenfeld: Octapharma GmbH; Stand: Jun 2015.
43. Grifols. Fachinformation. Fanhdi® 250 I. E./500 I. E./1000 I. E./1500 I. E. Frankfurt: Grifols Deutschland GmbH; Stand: Okt 2014.
44. CSL Behring. Fachinformation. Haemate® P 250/500/1000. Marburg: CSL Behring GmbH; Stand: Okt 2016.
45. Bio Products Laboratory. Fachinformation. Optivate® 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Humaner Blutgerinnungsfaktor VIII. Elstree/Herfordshire, UK: Bio Products Laboratory Limited; Stand: Jun 2012.
46. IQWiG. Therapie von Hämophilie-Patienten. Rapid Report A13-07. Version 1.0. Kurzfassung. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; 2015 [cited 2017 Jan 26]. Available from: https://www.iqwig.de/download/A13-07_Kurzfassung_Rapid-Report_Therapie-von-Haemophilie-Patienten.pdf.

47. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med.* 2007;357(6):535-44.
48. Tagliaferri A, Feola G, Molinari AC, Santoro C, Rivolta GF, Cultrera DB, et al. Benefits of prophylaxis versus on-demand treatment in adolescents and adults with severe haemophilia A: the POTTER study. *Thrombosis and haemostasis.* 2015;114(1):35-45.
49. Tiede A. Half-life extended factor VIII for the treatment of hemophilia A. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2015;13 Suppl 1:S176-9.
50. Stidl R, Fuchs S, Bossard M, Siekmann J, Turecek PL, Putz M. Safety of PEGylated recombinant human full-length coagulation factor VIII (BAX 855) in the overall context of PEG and PEG conjugates. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia.* 2016;22(1):54-64.
51. Turecek PL, Bossard MJ, Graninger M, Gritsch H, Hollriegl W, Kaliwoda M, et al. BAX 855, a PEGylated rFVIII product with prolonged half-life. Development, functional and structural characterisation. *Hamostaseologie.* 2012;32 Suppl 1:S29-38.
52. Mahlangu J, Young G, Hermans C, Blanchette V, Berntorp E, Santagostino E. Defining extended half-life rFVIII-A critical review of the evidence. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia.* 2018 Apr 6.
53. Laffan M. New products for the treatment of haemophilia. *British journal of haematology.* 2016;172(1):23-31.
54. Mannucci PM. Half-life extension technologies for haemostatic agents. *Thrombosis and haemostasis.* 2015;113(1):165-76.
55. Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, Bevan DH, Mant T, Shima M, et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood.* 2015;126(9):1078-85.
56. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood.* 2014;123(3):317-25.
57. Klamroth R, Simpson M, von Depka-Prondzinski M, Gill JC, Morfini M, Powell JS, et al. Comparative pharmacokinetics of rVIII-SingleChain and octocog alfa (Advate®) in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia.* 2016;22(5):730-8.
58. Ragni MV. New and Emerging Agents for the Treatment of Hemophilia: Focus on Extended Half-Life Recombinant Clotting Proteins. *Drugs.* 2015;75(14):1587-600.
59. Berntorp E, Negrier C, Gozzi P, Blaas PM, Lethagen S. Dosing regimens, FVIII levels and estimated haemostatic protection with special focus on rFVIII Fc. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia.* 2016;22(3):389-96.
60. Shapiro AD, Ragni MV, Kulkarni R, Oldenberg J, Srivastava A, Quon DV, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein: extended-interval dosing maintains low bleeding rates and correlates with von Willebrand factor levels. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2014;12(11):1788-800.
61. Baxter. PEGylated rFVIII (BAX 855). Full Clinical Study Report Synopsis 261201. 2014 Sep 25.
62. Deutsche Hämophiliegesellschaft. Gerinnungspräparate in der Übersicht - Elocta von Swedish Orphan Biovitrum AB. 2017 [cited 2017 Jan 27]; Available from: <https://www.dhg.de/informationen/therapie-und-praeparate/praeparate/uebersicht.html#w38>.

63. Deutsche Hämophiliegesellschaft. Gerinnungspräparate in der Übersicht. 2017 [cited 2017 Mar 21]; Available from: <https://www.dhg.de/informationen/therapie-und-praeperate/praeperate/uebersicht.html>.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

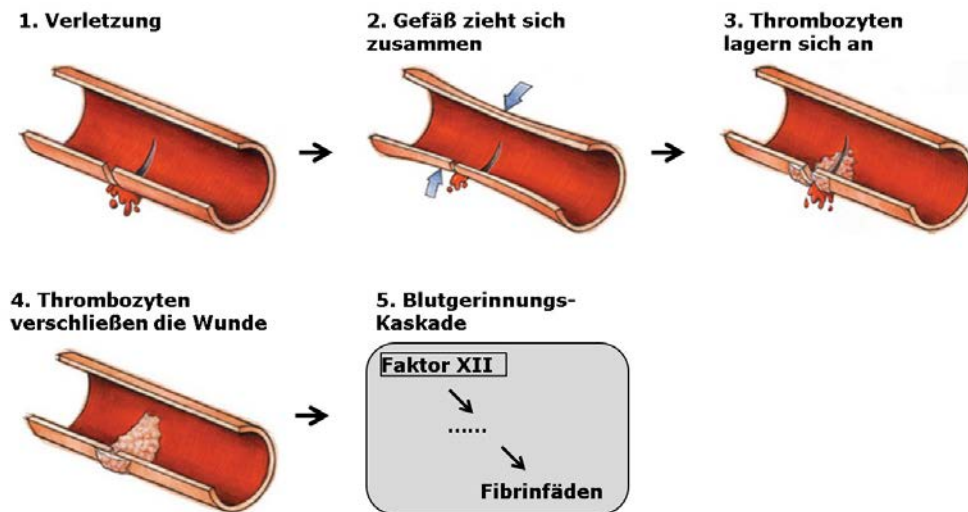
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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.

Kurzdarstellung des physiologischen Gerinnungssystems

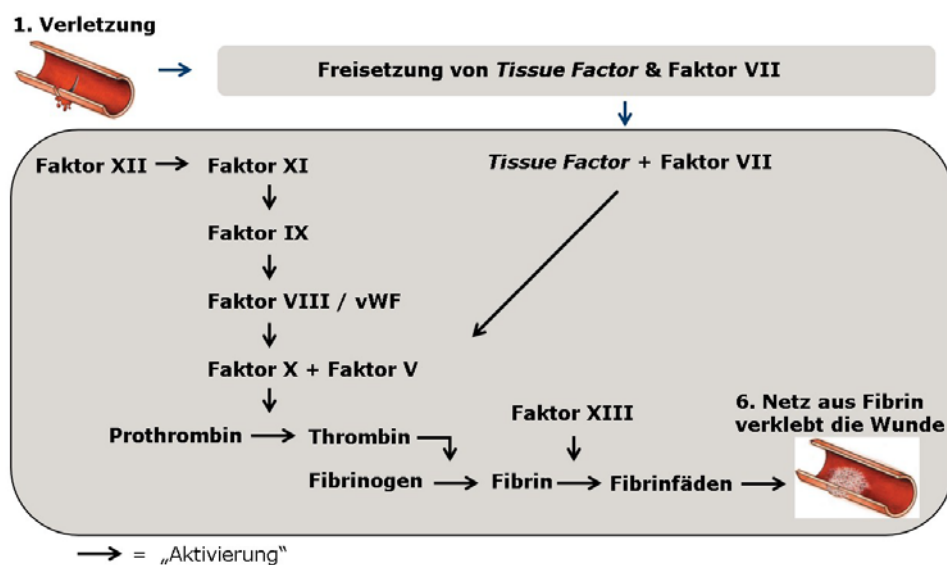
Kommt es infolge einer Verletzung des Gefäßsystems zu einer Blutung, setzt unverzüglich das hämostatische System aus Blutstillung und -gerinnung ein. Die Blutstillung muss hierbei hinreichend schnell einsetzen, um einen größeren Blutverlust zu verhindern. Gleichzeitig muss sie lokal auf den Bereich der Verletzung beschränkt bleiben. Dieser Vorgang läuft in einer Kaskade von Aktivierungsschritten über zwei Phasen (primäre und sekundäre Hämostase) ab (siehe **Abbildung 3-A** und **Abbildung 3-B**). Bei der primären Hämostase kommt es zu einer Anlagerung von Thrombozyten an die verletzte Gefäßwand und zur Bildung eines losen Wundverschlusses (1-3 min. Blutungszeit) (1). Bei der sekundären Hämostase (Dauer ca. 6-10 min.) sind 14 verschiedene Gerinnungsfaktoren beteiligt, die seriell aktiviert werden. Als Endprodukt kommt es zur Bildung von Fibrinfäden, die den losen Wundverschluss der primären Hämostase stabilisieren (2). In Gang gesetzt wird diese Gerinnungskaskade nach einer Gefäßverletzung dadurch, dass einer der Gerinnungsfaktoren, Faktor VII, mit dem Gewebefaktor (Tissue Factor) in Kontakt kommt, der normalerweise nur außerhalb von Blutgefäßen zu finden ist (extrinsische extravasale Gerinnungsaktivierung). Die Kaskade mündet schließlich in der Wundheilung, an deren Ende das Fibrin wieder aufgelöst wird (Fibrinolyse), sodass der Blutfluss entlang des ursprünglichen Gefäßlecks nicht mehr beeinträchtigt wird (2).

Abbildung 3-A: Blutstillung (primäre Hämostase)



Quelle: Baxalta 2017 – eigene Darstellung (3)

Abbildung 3-B: Vereinfachte Darstellung der Blutgerinnungskaskade (sekundäre Hämostase)



Quelle: Baxalta 2017 – eigene Darstellung (3)

Anmerkungen: Prothrombin = Faktor II; Fibrinogen = Faktor I

Bei den komplexen Reaktionsabläufen der Blutstillung und -gerinnung kann es an vielen Stellen zu Störungen kommen, die zu einer erhöhten Blutungsneigung führen. Betrifft der Defekt die *Gerinnungsfaktoren*, spricht man von plasmatischen, hämorrhagischen Diathesen, zu denen u. a. die Hämophilie A gehört (4, 5).

Definition der Erkrankung

Bei der Hämophilie („Bluterkrankheit“) werden hereditäre (angeborene) und erworbene Varianten differenziert. Die häufigste Form der hereditären Hämophilie ist die Hämophilie A

(6). Sie beruht auf einem vererbten oder spontan entstandenen Defekt im F8 Gen und resultiert in einem Mangel, einer funktionellen Störung oder dem vollständigen Fehlen des FVIII. In Abhängigkeit von der FVIII-Restaktivität wird die Hämophilie A in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt. Generell wird zwischen schwerer, mittelschwerer und leichter bzw. milder Hämophilie A unterschieden (7). Aufgrund ihres genetischen Ursprungs ist die Hämophilie A bis heute nicht heilbar (8). Von den angeborenen Formen der Hämophilie abzugrenzen sind erworbene Formen. Diese Autoimmunerkrankungen treten äußerst selten auf (ca. 1 bis 4 Fälle pro 1 Million Einwohner pro Jahr). Ursache sind Autoantikörper (Immunglobuline), die sich gegen körpereigene Gerinnungsfaktoren richten (9, 10).

Erworbene Formen der Hämophilie A sind nicht Gegenstand der Zulassung von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) und werden in den folgenden Abschnitten nicht weiter beschrieben.

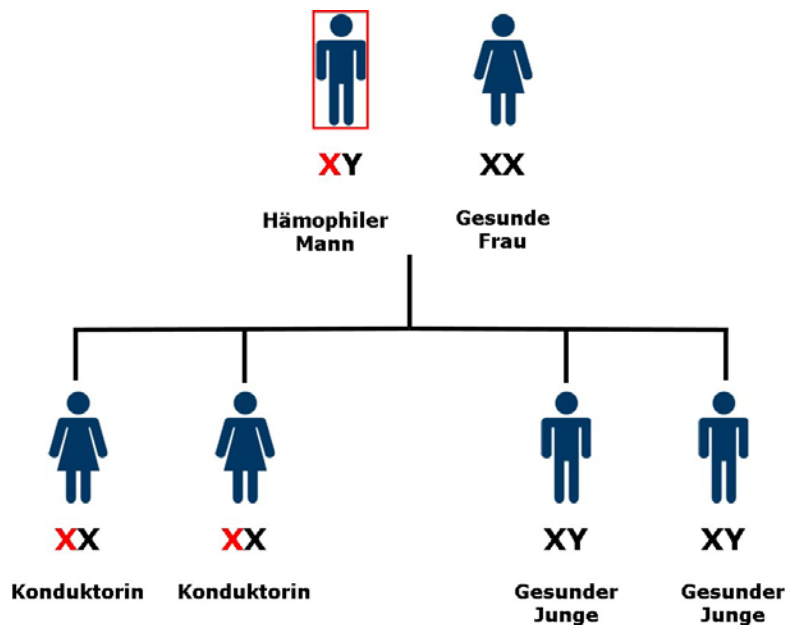
Erbgang der angeborenen Hämophilie A

Ursache für eine angeborene Hämophilie A sind Gendefekte auf den X-Chromosomen (11). X- und Y-Chromosomen legen das genetische Geschlecht eines Menschen fest, weswegen sie Geschlechtschromosomen (Gonosomen) genannt werden. Bei Frauen liegt das X-Chromosom homozygot, d. h. doppelt (XX) vor, wohingegen Männer nur über ein X-Chromosom verfügen, das hemizygot (XY) mit einem Y-Chromosom gepaart ist. Das X-Chromosom stammt dabei von der Mutter, das Y-Pendant vom Vater. Bei Frauen findet sich jeweils ein X-Chromosom von beiden Elternteilen (12).

Da Hämophilie A zur Klasse der X-chromosomal rezessiv (zurücktretend, im Gegensatz zu dominant) vererbten Krankheiten gehört, sind fast ausschließlich Männer betroffen. Männer (XY) haben kein zweites, funktionsfähiges X-Chromosom, das den Gendefekt ausgleichen könnte. Bei Frauen (XX) dagegen kann das rezessive, defekte Gen durch das zweite X-Chromosom dominant kompensiert werden. Frauen können die Erkrankung jedoch über das defekte X-Chromosom an ihre Nachkommen weitergeben und werden als Konduktorinnen (Überträgerinnen) bezeichnet. Auch Konduktorinnen können eine verringerte Aktivität des FVIII aufweisen, wenn ihr gesundes Gen die durch den rezessiven Gendefekt verursachte Minderung der FVIII-Aktivität nicht vollständig kompensieren kann (13). In diesen Fällen kann auch bei Frauen eine erhöhte Blutungsneigung bestehen, da die Blutungstendenz direkt mit dem FVIII-Spiegel im Plasma zu korrelieren scheint (14-16). In der Mehrzahl der Fälle benötigen Konduktorinnen jedoch keine Substitutionstherapie mit FVIII-Präparaten (13, 16, 17).

Der Erbgang der Hämophilie A folgt klaren Vererbungsregeln, weswegen es möglich ist, das Risiko einer Hämophilie-Erkrankung innerhalb einer Familie zu errechnen. Männliche Nachkommen eines hämophilen Mannes und einer gesunden Frau sind stets gesund, während alle Töchter Konduktorinnen sind (Abbildung 3-C).

Abbildung 3-C: Erbgang der Hämophilie A, bei hämophilem Mann und gesunder Frau

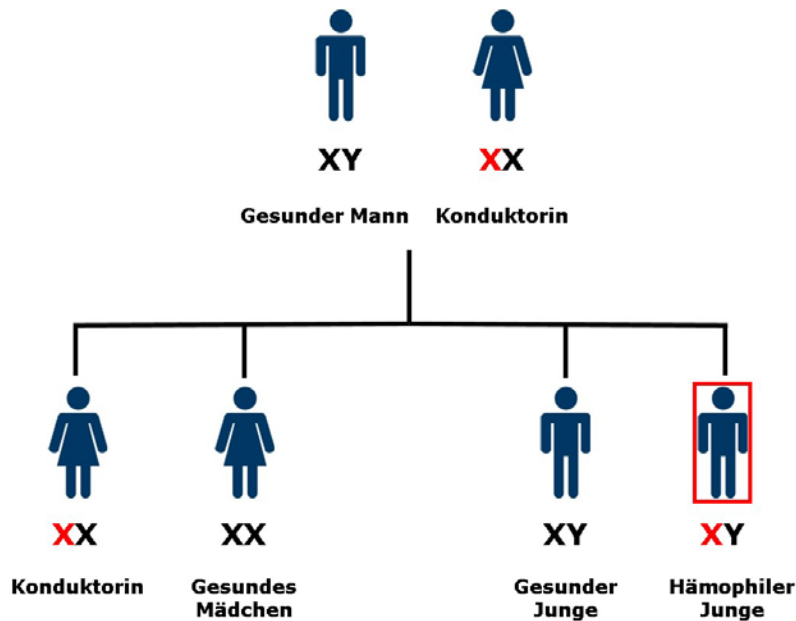


Quelle: Baxalta 2017 – eigene Darstellung (3)

Anmerkungen: (X = Chromosom mit Hämophilie-Gen; rote Umrandung = an Hämophilie A erkrankt)

Die männlichen Nachkommen eines gesunden Mannes und einer Konduktorin sind in der Hälfte der Fälle von Hämophilie A betroffen, und weibliche Nachkommen sind mit 50-prozentiger Wahrscheinlichkeit Konduktorinnen (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**).

Abbildung 3-D: Erbgang der Hämophilie A, bei gesundem Mann und Konduktorin

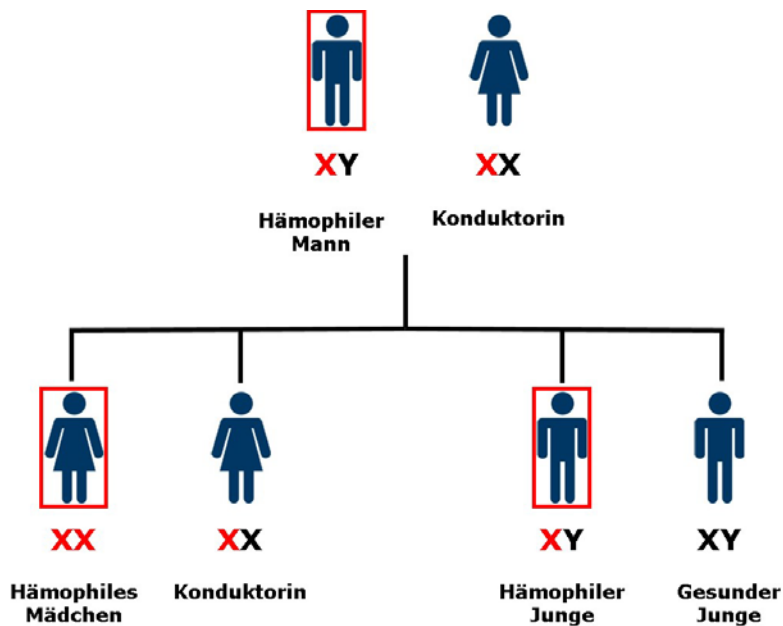


Quelle: Baxalta 2017 – eigene Darstellung

Anmerkungen: (X = Chromosom mit Hämophilie-Gen; rote Umrandung = an Hämophilie A erkrankt)

Es ist möglich, dass beide X-Chromosomen einer Frau den eine Hämophilie A verursachenden Gendefekt tragen. In solch einem äußerst seltenen Fall wäre auch eine Frau von Hämophilie A betroffen (17). Dies kann geschehen, wenn ein hämophiler Mann und eine Konduktorin weibliche Nachkommen zeugen.

Abbildung 3-E: Erbgang der Hämophilie A, bei hämophilem Mann und Konduktorin



Quelle: Baxalta 2017 – eigene Darstellung

Anmerkungen: (X = Chromosom mit Hämophilie-Gen; rote Umrandung = an Hämophilie A erkrankt)

Ätiologie und Pathogenese

Die angeborene Hämophilie A wird durch eine Vielzahl unterschiedlicher Mutationen, die zumeist innerhalb des auf dem X-Chromosom lokalisierten F8-Gens liegen, hervorgerufen. Diese Mutationen führen im Körper zu einem Fehlen, einer gestörten Bildung (Biosynthese) oder einem Defekt des FVIII-Proteins.

Das F8-Gen umfasst 26 Exons, d. h. für das FVIII-Protein kodierende Genabschnitte. Zwischen den Exons befinden sich nicht kodierende Bereiche, sogenannte Introns, die im Verlaufe der Synthese und Prozessierung des FVIII-Proteins herausgeschnitten werden. Der Ort der Biosynthese von FVIII ist noch nicht vollständig bestimmt. Diskutiert werden neben den Hepatozyten auch das Endothel und Megakaryozyten (Knochenmarksriesenzellen) (18).

Nach der Translation, dem wesentlichen Teilprozess der Genexpression, besteht das unreife FVIII-Protein aus drei unterschiedlichen Domänen, die als A1:A2:B:A3:C1:C2 bezeichnet werden. Das Endresultat von Biosynthese und Prozessierung ist ein inaktives FVIII-Heterodimer, das aus einer schweren Kette (A1:A2:B) und aus einer leichten Kette (A3:C1:C2) besteht. Dieses Heterodimer wird in die Blutbahn abgegeben und durch Bindung an den von-Willebrand-Faktor (VWF) stabilisiert (18, 19). Die Interaktion zwischen FVIII-Dimer und VWF ist entscheidend für die Stabilität des FVIII-Proteins, dessen plasmatische Halbwertszeit mit ca. zwölf Stunden bestimmt wurde (20, 21). Die Aktivierung des

FVIII-Proteins erfolgt durch kleinste Mengen an Thrombin, welches zur Abtrennung des VWF führt und eine Bindung des aktivierten FVIII-Proteins an die Phospholipidmembran von beispielsweise aktivierten Thrombozyten ermöglicht (22). Analysen zu Art und Lokalisation der Mutationen des F8-Gens ergaben ein sehr heterogenes Mutationsprofil (23). Sowohl Mutationen im kodierenden Genbereich als auch im nicht kodierenden Bereich konnten als Auslöser für eine Hämophilie A bestimmt werden. Bei vielen der Mutationen wurde auch eine Korrelation mit dem Schweregrad der Erkrankung gefunden (24).

In seltenen Fällen lassen sich keine F8-Genmutationen als Auslöser für eine Hämophilie A-Erkrankung identifizieren. Hier wird davon ausgegangen, dass entweder Mutationen in nicht kodierenden F8-Genbereichen vorliegen oder aber dass Faktoren, die den FVIII-Metabolismus (Stoffwechsel) wie Biosynthese, Funktion oder Inaktivierung beeinflussen, betroffen sind (11).

Schweregrade und klinisches Beschwerdebild

Der FVIII ist eine essentielle Komponente der plasmatischen Blutgerinnung (sekundäre Hämostase). Liegt für diesen Faktor ein Mangel oder ein Aktivitätsverlust vor, kommt es bei den betroffenen Patienten zu Blutgerinnungsstörungen und in der Folge zu erhöhter Blutungsneigung. Risiko und Schweregrad der Blutungsneigung sind dabei abhängig von der vorhandenen Restaktivität. Die Restaktivität gibt an, wie hoch die Aktivität des vorhandenen FVIII relativ zu einem gesunden Menschen mit angenommenen 100 % Faktoraktivität ohne vorherige Gabe eines FVIII-Präparates ist. Physiologisch liegt die Konzentration von FVIII-Protein im Blutplasma bei 0,15 bis 0,2 µg/ml, weist aber starke interindividuelle Schwankungen auf (18). Als Normbereich und damit als physiologisch unauffällig gilt eine (Rest-)Aktivität des FVIII von 50 bis 150 %. (25). Diese hohe Schwankungsbreite ergibt sich zum Teil aus Unterschieden in den Blutgruppen sowie durch Alters- und Geschlechtsunterschiede. Menschen mit der Blutgruppe 0 weisen im Vergleich zu Personen mit anderen Blutgruppen eine niedrigere Aktivität auf. Frauen weisen eine leicht höhere Aktivität als Männer auf, und im Alter ist ein leichter Anstieg zu verzeichnen. Für eine adäquate Wundheilung sollte die FVIII-Aktivität über 50 % liegen (26).

Gemäß der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) werden drei klinische Schweregrade der Hämophilie A entsprechend den Restaktivitäten des Gerinnungsfaktors und dem damit verbundenen Blutungsrisiko unterschieden (27). Neben der Klassifikation nach ISTH gilt in Deutschland auch die Einteilung nach den Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (28). Diese unterscheidet sich in Bezug auf die Klassifikation der leichten Form der Hämophilie A etwas von der ISTH-Einteilung.

Das charakteristische klinische Symptom einer Hämophilie A-Erkrankung sind mehr oder weniger stark ausgeprägte Blutungen. Je nach Restaktivität des FVIII werden drei Schweregrade – schwer, mittelschwer und mild – unterschieden (28).

Bei den schweren Verlaufsformen der Hämophilie A mit einer Faktorrestaktivität von ≤ 1 % ist die Blutungsneigung so stark ausgeprägt, dass Blutungen sowohl nach Verletzungen als auch

spontan, d. h. ohne erkennbare äußere Einflüsse, auftreten. Selbst alltägliche mechanische Belastungen können Hämatome und Blutungen verursachen. Die Frequenz der Blutungen ist hierbei abhängig vom Lebensalter, äußeren (Risiko-)Faktoren wie Lebensstil und -umstände sowie eventuellen Begleiterkrankungen (Komorbiditäten) (11).

Von Spontanblutungen betroffen sind zu 80 % die großen Gelenke der Extremitäten, d. h. Knie-, Ellenbogen- und Sprunggelenke (6, 28, 29). Aus diesem Grund gilt die hämophile Arthropathie („Blutergelenk“) als wichtigste Folgeerkrankung der Hämophilie mit besonderer medizinischer Bedeutung. Dreizehn Prozent der Blutungsepisoden bei schwerer Hämophilie ereignen sich in der Muskulatur. Sie werden überwiegend durch Traumata (Verletzungen) ausgelöst und treten insbesondere in der Unterarm-, Unterschenkel- und Oberschenkelmuskulatur sowie im großen Lendenmuskel (Musculus iliopsoas) auf (29). Blutungen an den inneren Organen (viszerale Blutungen und Hämaturien) oder im Kopfbereich (intrakranielle und zerebrale Blutungen) machen 7 % aller Blutungsereignisse aus, wobei insbesondere intrakranielle und zerebrale Blutungen mit einer hohen Sterblichkeit (Letalität) von bis zu 20 % assoziiert sind (30, 31). Da diese Blutungen darüber hinaus oft nur schwer zu erkennen sind, bergen sie selbst bei nicht tödlichem Verlauf ein hohes Risiko einer bleibenden Schädigung oder Behinderung (6).

Die mittelschweren Verlaufsformen der Hämophilie A sind durch eine Gerinnungsfaktorrestaktivität von > 1 bis ≤ 5 % definiert (siehe Tabelle 3-B). Da das Blutungsrisiko mit zunehmender Restaktivität abnimmt, ist die Blutungsneigung hier weniger stark ausgeprägt als bei der schweren Form (6). Auch das Risiko für spontane Blutungen, inklusive der Gelenkblutungen, ist geringer, da diese bei einer Restaktivität von > 3 % nur sehr selten auftreten (28). Blutungsepisoden im Rahmen einer mittelschweren Hämophilie-Erkrankung haben überwiegend eine traumatische, d. h. auf einer Verletzung basierende, Ursache. Aus diesem Grund manifestieren sich die ersten Symptome dieser Verlaufsform, wie z. B. Gelenk- und Muskelblutungen nach leichten Verletzungen, auch erst in einem Alter, in dem sich betroffene Kinder mehr bewegen, z. B. bei ersten Gehversuchen. Bei allen operativen und invasiven Eingriffen einschließlich Zahnentfernungen kommt es dennoch oft zu verstärkten Blutungen, die therapiebegleitende Maßnahmen erforderlich machen (6, 29).

Die milde Hämophilie A ist durch eine FVIII-Restaktivität zwischen 5 % und 15 %, die Subhämophilie von 15 % bis 50 % gekennzeichnet (11) (siehe Tabelle 3-B). Die erhöhte Blutungsneigung kommt in der Regel nur in Risikosituationen wie bei größeren Operationen oder nach schweren Verletzungen zum Tragen. Zu spontanen Blutungen kommt es in der Mehrzahl der Fälle nicht (28, 29).

Tabelle 3-B: Klassifikation der Schweregrade von Hämophilie A nach ISTH und BÄK

Schweregrad	Reaktivität: Nach ISTH	Reaktivität: Nach BÄK	Blutungscharakteristika
schwer (severe)	≤ 1 %	≤ 1 %	Ausgeprägte Blutungsneigung, inkl. spontane Blutungen in Knie-, Ellenbogen- und Sprunggelenke, in die Muskulatur und im Gastrointestinaltrakt; Hämaturie (rote Blutkörperchen bzw. Blut im Urin).
mittelschwer (moderate)	> 1 % bis ≤ 5 %	> 1 % bis ≤ 5 %	Blutungsbereitschaft weniger stark ausgeprägt, seltener spontane Blutungen, überwiegend Blutungen nach Bagateltraumen.
leicht (mild)	> 5 % bis ≤ 40 %	> 5 % bis ≤ 15 %	Blutungsneigung oft nur nach schweren Verletzungen oder bei operativen Eingriffen klinisch erkennbar. Im Alltag nur wenige Symptome und kaum Blutungen.
subhämophil	nicht definiert	15 % bis 50 %	Im Alltag oft keine bis kaum Symptome oder Beschwerden und nur sehr geringe Blutungsneigung, keine Spontanblutungen, klinisch relevante, behandlungsbedürftige Blutungen in der Regel nur nach schweren Verletzungen oder bei operativen Eingriffen.
Quelle: White 2001 (27); Oldenburg und Hertfelder 2011 (6)			

Begleit- und Folgeerkrankungen

Begleit- und Folgeerkrankungen der Hämophilie A lassen sich in zwei Gruppen einteilen: Zum einen in direkt durch die Hämophilie bedingte Begleit- und Folgeerkrankungen. Dabei handelt es sich vor allem um muskuloskelettale, d. h. den Bewegungsapparat betreffende, Erkrankungen und zum anderen um Erkrankungen infolge der Hämophilietherapie. Dazu zählen aus historischen Gründen insbesondere Virusinfektionen und ihre Konsequenzen. Zunehmende Bedeutung als Begleiterkrankungen gewinnen altersbedingte Beschwerden wie Bluthochdruck (Hypertonie), erhöhter Cholesterinspiegel (Hypercholesterinämie), onkologische und urologische Erkrankungen sowie Übergewicht und Diabetes mellitus. Diese Krankheitsbilder treten zwar unabhängig von einer Hämophilie auf, müssen aber durch die mittlerweile fast normale Lebenserwartung der Hämophiliepatienten in Vereinbarung mit der Hämophiliebehandlung therapiert werden (32, 33).

Bei den muskuloskelettalen Begleit- und Folgeerkrankungen sind an erster Stelle die Blutungen in die großen Gelenke der Extremitäten und deren Konsequenzen zu nennen. Werden diese Gelenkblutungen nicht ausreichend behandelt, treten sie immer wieder, d. h. chronisch, auf. Dadurch kann sich eine sogenannte hämophile Arthropathie entwickeln, die das Gelenk zerstört. Oft ist hierbei die Initialblutung der Auslöser für weitere Blutungen und Entzündungen, die dann in einer hämophilen Arthropathie münden können. Bereits wenige Blutungen können zu dauerhaften und progressiven Schädigungen der betroffenen Gelenke führen und damit die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinträchtigen (34). Schon im Kindesalter können Gelenkblutungen zu allmählicher Gelenkzerstörung mit Schmerzen und zunehmender Bewegungseinschränkung führen (35, 36). Ursache für die Schmerzen und die eingeschränkte Beweglichkeit sind die an das betroffene Gelenk angrenzenden Muskeln. Diese werden durch die hämophile Arthropathie in Form reflektorischer Muskelhemmung, Muskelatrophien und Muskelkontrakturen in Mitleidenschaft gezogen. Die Gelenkdeformation und -zerstörung kann dabei so weit gehen, dass ein prothetischer Ersatz des Gelenks notwendig wird.

Parallel dazu entzündet sich oft auch die Schleimhaut in der Gelenkkapsel und führt zu einer chronischen Synovitis. Dadurch wird der Gelenkknorpel zerstört, das Gelenk versteift, und es kann sich eine Arthrose entwickeln, die ebenfalls zur Deformierung und Destabilisierung des Gelenks beiträgt. Die Problematik der chronischen Synovitis liegt dabei in ihrer schwachen Symptomatik und dem schleichenden Verlauf. Treten die ersten Beschwerden auf, sind die Gelenke bereits irreversibel verändert (6, 29).

Eine weitere muskuloskelettale Begleiterkrankung bei schwerer Hämophilie A, die vor allem im höheren Erwachsenenalter zum Tragen kommt, ist Osteoporose. Bei dieser systemischen Skeletterkrankung ist die gesamte Knochenmasse reduziert und die Mikroarchitektur der Knochen stark geschädigt. Die dadurch verminderte Knochendichte führt zu einer erhöhten Anfälligkeit für Knochenbrüche. Bei gesunden Menschen erreicht die Knochendichte im Alter zwischen 20 und 30 Lebensjahren ihr Maximum. Bei Patienten, die an einer schweren Hämophilie leiden, gibt es Hinweise, dass die erreichte maximale Knochendichte deutlich unterhalb derjenigen ihrer gesunden Altersgenossen liegt (37, 38). Es wird davon ausgegangen, dass die reduzierte Knochendichte bei Hämophiliepatienten eine Folge der mit diesem Krankheitsbild oft einhergehenden eingeschränkten physischen Aktivität ist (39, 40).

Die zweithäufigste Gruppe der Folge- und Begleiterkrankungen einer Hämophilie A-Erkrankung bilden die Muskelblutungen. Spontanblutungen treten hierbei zwar sehr selten auf. Bei unzureichender Behandlung führen Einblutungen in das Muskelgewebe aber zu Muskelschrumpfungen, Gelenkfehlstellungen und irreparablen Nervenschäden. Muskelblutungen, insbesondere in den unteren Extremitäten, können zu einem Kompartmentsyndrom führen, bei dem es durch eine Erhöhung des Gewebedrucks in einem osteofaszialen Raum (Kompartiment) und der einhergehenden Beeinträchtigung der Mikrozirkulation des Blutes zu neuromuskulären Funktionsstörungen kommt. In seltenen Fällen kann dies den Verlust der betroffenen Extremität oder ein Multiorganversagen zur Folge haben (41).

Des Weiteren verursachen Muskelblutungen in Muskelgeweben, wie den großen Lendenmuskel (Musculus iliopsoas) Bauchschmerzen, eine Beugeschonhaltung im Hüftgelenk und durch Kompression des Oberschenkelnervs (Nervus femoralis) Schmerzen, die in die vordere Oberschenkelmuskulatur ausstrahlen. Wird diese Kompression nicht gelöst, können Sensibilitätsstörungen (Parästhesien) und sogar Lähmungserscheinungen auftreten. Daneben kommt es auch oft zu Fieber und einer Vermehrung der weißen Blutkörperchen (Leukozytose). Blutungen in die Unterschenkelmuskulatur hingegen sind mit Muskelverkürzungen assoziiert, und Blutungen im Unterarmmuskelgewebe verursachen starke Schmerzen, da sie auf die Handnerven drücken (6, 29).

Die durch Muskel- und Gelenkblutungen verursachten akuten und chronischen Schmerzen sind von erheblicher Bedeutung für Hämophilie A-Patienten (42). Das Ausmaß der Schmerzen hat einen wesentlichen Einfluss auf die individuelle Mobilität und damit die Autonomie und die Lebensqualität der Patienten. Mehr als die Hälfte aller Hämophiliepatienten berichtet, schon als Kind von Schmerzzuständen, vor allem Gelenkschmerzen, betroffen gewesen zu sein (43). Die Herausforderung beim Schmerzmanagement im Rahmen der Hämophiliebehandlung liegt unter anderem in den eingeschränkten Möglichkeiten der medikamentösen Therapie. Typische Schmerzmittel haben oftmals eine thrombozytenaggregationshemmende Wirkung und können daher bei Hämophilie A-Patienten nicht eingesetzt werden, da sie die bei einer Hämophilie bereits gestörte Blutgerinnung noch zusätzlich hemmen würden (44). Welche potenziellen Risiken die Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern auch bei Patienten haben kann, die nicht von einer Hämophilie A betroffen sind, zeigt sich daran, dass in den USA die Zahl der tödlich verlaufenden Komplikationen (inklusive Blutungen) im Zusammenhang mit Thrombozytenaggregationshemmern auf ca. 16.500 Fälle jährlich geschätzt wird (45).

Empfehlungen zur Schmerztherapie bei Hämophilie A-Patienten geben die aktuellen Leitlinien der WFH (29). Demnach ist das therapeutische Vorgehen abhängig davon, ob die Schmerzsymptomatik akut aufgetreten ist oder ob es sich um chronische Schmerzen handelt. Akute Schmerzen sind, unabhängig vom Alter des Hämophilie A-Patienten, ein Zeichen für akut ablaufende Blutungen. Entsprechend ist die oberste Behandlungsprämisse eine umgehende Gabe von FVIII, gefolgt von Maßnahmen wie Ruhigstellung, Kühlung, Kompression und Hochlagern der Extremitäten sowie der Therapie mit ausgewählten Analgetika/Antiphlogistika (entzündungshemmenden Substanzen). Chronische Schmerzen treten vor allem bei Vorliegen einer Arthropathie auf. Die eine Arthropathie verursachenden rezidivierenden Blutungen und die damit einhergehenden Schmerzen führen beim Patienten zu einer Schonhaltung und Muskelverspannungen. Daraus resultieren Inaktivität, Muskelschwund und schließlich Fehlhaltungen und -belastungen, wodurch ein Teufelskreis entsteht (46).

Diagnostik

Grundlage der Diagnose der angeborenen Hämophilie A ist die Eigen- und Familienanamnese (47), wobei zusätzlich die FVIII-Aktivität und hämatoserologische Laborparameter bestimmt werden. Die Laborparameter umfassen:

- aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT),

- Prothrombinzeit,
- Fibrinogen,
- Thrombozytenzahl und
- Quick-Wert

Bei leichter Hämophilie A zeigt die aPTT eine geringfügige, bei mittelschwerer Hämophilie A eine mäßige und bei schwerer Hämophilie A eine starke Verlängerung. Andere Werte wie die Prothrombinzeit, Thrombinzeit, Fibrinogen, Thrombozytenzahl und der Quick-Wert sind hingegen in der Regel normal. Zur Absicherung der Diagnose wird wiederholt zu unterschiedlichen Zeiten die FVIII-Aktivität bestimmt (47). Des Weiteren kann die Diagnose molekulargenetisch abgesichert werden, indem die FVIII-Genmutation bestimmt wird. Dieses Vorgehen erlaubt zudem eine prognostische Einschätzung hinsichtlich des Hemmkörperisikos (48).

Bei schweren Formen der Hämophilie A können erste klinische Hinweise bereits bei der Geburt beobachtet werden, wie z. B. verlängerte Nabelschnurblutungen. Da der FVIII nicht plazentagängig ist, wird Nabelschnurblut zur diagnostischen Absicherung unmittelbar nach der Geburt verwendet. Zwölf bis 24 Stunden nach der Geburt ist eine diagnostische Schädelsonographie indiziert (49).

Bei der Beurteilung des FVIII-Spiegels müssen folgende Aspekte Berücksichtigung finden: Die Normalwerte für FVIII sind altersabhängig bei Neugeborenen und Säuglingen niedriger als bei Erwachsenen. Menschen mit der Blutgruppe 0 weisen zudem einen geringeren FVIII-Spiegel auf als Menschen mit anderen Blutgruppen. Ferner können Stress und Infektionen den FVIII-Spiegel beeinflussen (49).

Mittlere und milde Schweregrade der Hämophilie A werden meist im Kindes- oder Erwachsenenalter diagnostiziert, wenn bei größeren Verletzungen oder operativen Eingriffen die veränderte Blutungsneigung klinisch zu Tage tritt (49).

Mit abnehmendem Schweregrad der Hämophilie A vergeht zudem mehr Zeit bis zur Stellung der Erstdiagnose. Bei der milden Hämophilie A vergehen im Mittel etwa 44 Monate bis zur Diagnose. Dagegen beläuft sich die Zeitspanne bis zur Erstdiagnose für die mittelschwere Form auf ca. 12 Monate und für schwere Hämophilie A auf knapp sieben Monate (25). Fällt die Familienanamnese bei Vorliegen einer Hämophilie A positiv auf, ist der Zeitraum bis zur Diagnosestellung reduziert. In diesem Fall beträgt die Dauer für die milde etwa 14 Monate, 8,7 Monate für die mittelschwere und 3,7 Monate für die schwere Hämophilie A (50).

Durch eine Familienanamnese und anschließende wiederholte Bestimmung der FVIII-Aktivität zu unterschiedlichen Zeitpunkten können Konduktoreigenschaften diagnostisch abgesichert werden. Eine molekulargenetische Identifizierung der entsprechenden Mutation auf dem X-Chromosom kann ebenfalls ergänzend vorgenommen werden (47).

Therapie der Erkrankung

Da die Hämophilie A bislang nicht heilbar ist, besteht die Therapie der Erkrankung in einer lebenslangen, patientenindividuellen Substitution des FVIII (51). Hierdurch wird der FVIII-Plasmaspiegel temporär erhöht (49). Gemäß den Leitlinien der BÄK und der WFH sind die Therapieziele der medikamentösen Behandlung der Hämophilie A wie folgt definiert (28, 29):

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

Die Substitution des FVIII wird intravenös vorgenommen. Um die Lebensqualität zu erhöhen, soll der Patient durch Schulung in der entsprechenden Technik befähigt werden, sich das entsprechende FVIII-Präparat, wenn möglich selbst in den eigenen Räumlichkeiten zu applizieren. Die Substitutionstherapie ermöglicht den Betroffenen ein annähernd beschwerdefreies Leben (51). Bei Kindern muss die Substitution unter Aufsicht und Anleitung der Eltern erfolgen.

Durch die Substitution von 1 I.E./kg Körpergewicht (KG) kann eine Steigerung des FVIII-Spiegels im Blutplasma um 1-2 % erreicht werden. In Fällen mit schwerer Hämophilie A muss sich zunächst ein Gleichgewicht zwischen dem extravasalem Raum und dem Blut einstellen, was in einem Anstieg um knapp 1 % der FVIII-Konzentration resultiert (28).

Zur Behandlung werden aus humanem Plasma extrahierte und virusinaktivierte FVIII-Präparate (pdFVIII-Präparate) sowie gentechnisch hergestellte, sogenannte rekombinante FVIII-Präparate (rFVIII-Präparate) verwendet (28, 52). Hinsichtlich der Entwicklung von rFVIII-Präparaten liegt gegenwärtig ein Fokus auf der Verlängerung der Halbwertszeit. Das wesentliche Ziel besteht darin, die Applikationsfrequenz zu reduzieren und dabei den Talspiegel des FVIII so aufrechtzuerhalten, dass spontane Blutungen vermieden werden können (53).

Abhängig vom Schweregrad der Hämophilie A werden zwei unterschiedliche Therapieschemata zur Substitution eingesetzt: eine Bedarfsbehandlung und eine prophylaktische Behandlung (51, 54).

- Bei der „on demand“-Therapie (Bedarfsbehandlung) erfolgt die Substitution entweder direkt nach Auftreten einer Blutung oder in Vorbereitung auf einen chirurgischen Eingriff.

- Die prophylaktische Therapie dient der Verhütung von Blutungsereignissen, bei der die Substitution prophylaktisch in regelmäßigen Abständen erfolgt. Laut WFH-Leitlinie wird hierbei wie folgt unterschieden (29):
 - primäre Prophylaxe: d. h. eine regelmäßige Behandlung, mit der spätestens vor dem dritten Lebensjahr und vor der zweiten Gelenkblutung sowie vor dem Nachweis osteochondraler Schäden begonnen wird,
 - sekundäre Prophylaxe: ebenfalls eine regelmäßige Behandlung, bei der die Substitution nach der zweiten Gelenkblutung und vor dem Nachweis osteochondraler Schäden begonnen wird,
 - tertiäre Prophylaxe: eine regelmäßige Behandlung, die nach Einsetzen osteochondraler Schäden begonnen wird.
 - intermittierende Prophylaxe: eine unregelmäßige, bedarfsorientierte Therapie zur Blutungsverhütung an weniger als 45 Wochen im Jahr.

Das jeweilige Therapieschema sowie die Substitutionsdosis bedürfen einer patientenindividuellen Anpassung. So müssen Aspekte wie das Lebensalter, die Krankheitsgeschichte, die klinische Situation, die Halbwertszeit des FVIII-Präparates, auftretende Nebenwirkungen wie die Bildung von Hemmkörpern und die individuell unterschiedliche Recovery berücksichtigt werden. Der Terminus Recovery bezeichnet den maximalen Anstieg der FVIII-Aktivität im Blutplasma nach Applikation von einer 1 I. E. FVIII. Ferner müssen Begleiterkrankungen (z. B. Leberleiden, HCV, HIV), die Frequenz und Lokalisierung der Blutungen sowie der Zustand der Gelenke Berücksichtigung finden (28).

Inzwischen gibt es vom IQWiG zusammengetragene Belege zum Zusatznutzen prophylaktischer Therapieregime gegenüber Bedarfsbehandlungen. In diesem Rapid-Report des IQWiG wurden randomisierte, offene und multizentrische Studien eingeschlossen. Im Hinblick auf Jugendliche und Erwachsene mit schwerer Hämophilie A zeigen sich bezüglich des patientenrelevanten Endpunktes Morbidität, unterteilt nach Aspekten wie Gesundheitszustand, Schmerzen und schweren Blutungen, statistisch signifikante Unterschiede zugunsten einer prophylaktischen Behandlung (dreimal wöchentlich eine Applikation). Das IQWiG interpretiert diese Ergebnisse als Hinweise bzw. Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen der prophylaktischen Therapie (55).

In Deutschland gibt die Bundesärztekammer (BÄK) Dosierempfehlungen für FVIII-Präparate, die individuell anzupassen sind (siehe Tabelle 3-C). Beim prophylaktischen Therapieschema wird empfohlen, eine mittlere Dosis von 20-30 I. E. /kg KG mindestens dreimal pro Woche zu injizieren (28).

Tabelle 3-C: Dosierempfehlung der FVIII-Präparate nach Indikation

Indikation/Blutungstyp	Mittlere Initialdosis [I.E./kg KG]
Gelenk-/Muskelblutungen	zw. 20 – 40
Lebensbedrohliche Blutungen	zw. 50 – 80
Weichteilblutungen	
Bedrohliche ausgedehnte Blutungen (Hirnblutungen, Zungenbiss, Karpaltunnelsyndrom, retroperitoneale Blutungen, Oberschenkelblutungen, Wadenblutungen, Muskelblutungen)	zw. 40 – 60
Kleinere Haut- und Muskelblutungen	zw. 15 – 30
Schleimhautblutungen, Urogenitalblutungen	
Gastrointestinale und Mundhöhlenblutungen	zw. 30 – 60
Epistaxis	zw. 20 – 40
Hämaturien	zw. 20 – 40
Operation	
Operationen mit großen Wundflächen und/oder hoher Blutungsgefahr einschließlich Tonsillektomie	zw. 50 – 80
Operationen mit kleinen Wundflächen (z. B. Zahnextractionen, Herniotomie)	zw. 25 – 40
Quelle: BÄK 2014 (28)	
Anmerkungen: I. E.: internationale Einheiten, KG: Körpergewicht, kg: Kilogramm	

Bei der schweren Form der Hämophilie A wird die prophylaktische Therapie bevorzugt, um das Risiko von Gelenkblutungen und einhergehenden Folgeschäden wie Arthropathie zu senken. Es konnte weiterhin demonstriert werden, dass eine frühzeitige Prophylaxe vor dem Auftreten erster Gelenkblutungen die Wahrscheinlichkeit einer Hemmkörperbildung reduzieren kann (54). Bei der mittelschweren Form der Hämophilie A wird in der Regel eine „on demand“-Therapie bei Blutungsereignissen durchgeführt (28). Bei der milden Form der Hämophilie A wird ebenfalls eine Bedarfsbehandlung durchgeführt. Im Falle leichter Blutungen kann Desmopressin (56) eingesetzt werden, sofern der Patient auf eine solche Behandlung anspricht. Zu den Nebenwirkungen von Desmopressin gehören u. a. Flüssigkeitsretention, Hyponatriämie und Krampfanfälle (56).

Komplikationen im Rahmen der Therapie

Die Hemmkörperbildung stellt die Hauptkomplikation der Substitutionstherapie dar (54). Bei der angeborenen Hämophilie A sind dies Alloantikörper (Antikörper, die sich gegen körperfremde Stoffe richten, im Gegensatz zu Autoantikörpern, die gegen körpereigene Stoffe gerichtet sind) gegen den verabreichten FVIII, die dessen Wirkung stark verringern (57). Die durchschnittliche Inzidenz der Hemmkörperbildung beläuft sich auf etwa 25 % (54). Es wird

diskutiert, ob die Inhibition allein durch die Blockierung der FVIII-Aktivität erfolgt oder ob es zu einer erhöhten Beseitigung (Clearance) des FVIII durch die Erkennung der Antikörper kommt. Ebenso werden genetische Faktoren bezüglich der Bildung von Hemmkörpern diskutiert (58).

Ziele der Behandlung von Patienten mit Hemmkörpern sind die Akuttherapie der Blutungen und die Immuntoleranzinduktion. Im Rahmen der akuten Blutungstherapie wird hochkonzentriert FVIII zur Stillung der Blutung appliziert. Zudem können Präparate eingesetzt werden, die den Inhibitor umgehen (z. B. aktivierter Prothrombinkomplex, rFVIIa). Die Immuntoleranztherapie ist eine längerfristige Maßnahme. Hierbei steht die Immunmodulation bzw. -suppression im Vordergrund. Es existieren verschiedene Therapieprotokolle, bei denen zur Immuntoleranzinduktion FVIII-Präparate, Immunglobuline und Immunsuppressiva angewendet werden (59).

Natürlicher Krankheitsverlauf

Die Lebenserwartung und die Lebensqualität von Hämophilie A-Patienten war vor Einführung der Therapie mit FVIII-Präparaten Ende der 1960er-Jahre deutlich eingeschränkt (35). Ohne Behandlung kommt es insbesondere bei schweren Formen der Hämophilie A zu ausgeprägten, nicht stillbaren Hämorrhagien, die spontan oder traumabedingt auftreten können. Entsprechend betrug die mediane Lebenserwartung von Patienten mit schwerer Hämophilie A Anfang des 20. Jahrhunderts lediglich 11 Jahre (60). Im Kindesalter führten häufige Gelenkblutungen zu einer allmählichen Zerstörung der Gelenke. Die Folge waren starke Schmerzen mit einhergehenden Bewegungseinschränkungen. Am häufigsten verstarben Patienten an intrakraniellen Blutungen (35).

Durch die Einführung von FVIII-Präparaten konnte die Lebenserwartung der von Hämophilie Betroffenen deutlich verbessert werden. Laut einer Untersuchung aus dem Jahr 2010 betrug die durchschnittliche Lebenserwartung von Hämophiliepatienten zwischen den Jahren 2000 und 2007 knapp 71 Jahre im Vergleich zu 64 Lebensjahren im Zeitraum von 1990 bis 1999. Damit reicht die Lebenserwartung der Betroffenen inzwischen an das Durchschnittsniveau der männlichen Allgemeinbevölkerung heran (61).

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.

Hämophilie A ist eine derzeit unheilbare chronische Erkrankung. Die Möglichkeiten verschiedenster zellbasierter Therapien, bei denen den Patienten Zellen transplantiert werden, die FVIII produzieren und die eine dauerhafte Heilung ermöglichen könnten, sind derzeit noch

Gegenstand der Forschung. (28, 62). Getherapeutische Ansätze zur Heilung der Erkrankung werden derzeit ebenfalls erforscht, jedoch in naher Zukunft nicht zur Verfügung stehen (8, 63).

Die Therapieziele in der Behandlung von Menschen mit Hämophilie A sind in den Querschnitts-Leitlinien der BÄK sowie den internationalen Leitlinien der WHF definiert. Sie bestehen in der Verhütung und Behandlung von Blutungen sowie deren Komplikationen und Folgeschäden. Hierunter sind Gelenk- und Muskelschäden sowie die Entwicklung von Hemmkörpern hervorzuheben. Weiterhin ist die Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben anzustreben (28, 29).

Zur Erreichung dieser Therapieziele ergeben sich in der Behandlung von Hämophilie A therapeutische Bedarfe entlang der folgenden Dimensionen, die durch Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) gedeckt werden:

- Verbesserung der Lebensqualität
 - Reduktion der subjektiv als belastend empfundenen Injektionen bzw. Infusionen
- Verbesserung der Morbidität
 - Erhöhung der Therapieadhärenz
 - Anwendung personalisierter Blutungsprophylaxe
 - Hinweise bezüglich einer Verringerung von Blutungsraten gegenüber rFVIII-Präparaten mit Standardhalbwertszeit
 - Verbesserung der Produktqualität mit dem Ziel, das Risiko der Entwicklung von Hemmkörpern sowie allergischer bzw. anaphylaktischer Reaktionen zu minimieren.

Reduktion der Dosierungsfrequenz und personalisierte Blutungsprävention

Aufgrund der HWZ von FVIII beträgt die Dosierungsfrequenz für die meisten FVIII-Produkte alle zwei bis drei Tage. Bei Rurioctotog alfa pegol (Adynovi®) hingegen ist durch PEGglylierung die Halbwertszeit verlängert. Bei prophylaktischen Behandlungsregimen kann hierdurch eine bedeutsame Verringerung der Applikationshäufigkeit erreicht werden, sodass bei Rurioctotog alfa pegol (Adynovi®) in der Langzeitprophylaxe eine Injektion nur etwa alle drei bis vier Tage notwendig ist (64, 65).

Über eine Reduktion der Applikationsfrequenz hinausgehend zeigen aktuelle pharmakokinetische Untersuchungen hinsichtlich der Prophylaxe weitere Vorteile von rFVIII-Produkten mit verlängerter HWZ. Gegenüber rFVIII-Präparaten ohne verlängerte HWZ weisen Patienten unter Behandlung mit Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) eine etwa doppelt so hohe AUC, eine um ca. die Hälfte reduzierte CL (66) sowie eine etwa 1,4– bis 1,5-fach längere MRT des Wirkstoffmoleküls im Organismus auf. Auch ist die HWZ verglichen mit

rFVIII-Präparaten mit Standardhalbwertszeit durchschnittlich um das 1,4- bis 1,5-Fache² verlängert (64, 65). Bezüglich der Verwendung von Rurioctotog alfa pegol (Adynovi®) zeigte sich in einer klinischen Studie ferner, dass die HWZ mit einer Reduktion der Bluthäufigkeit assoziiert ist. Wenngleich keine Kausalität hieraus abgeleitet werden kann und die klinische Bedeutsamkeit dieser Assoziation gegenwärtig nicht einzuschätzen ist, bietet dieses Ergebnis zumindest einen ersten Hinweis, dass Rurioctotog alfa pegol (Adynovi®) im Vergleich zu rFVIII-Präparaten ohne verlängerte HWZ möglicherweise zu verringerten Blutungsraten führt (67).

Ein wesentlicher Vorteil von halbwertszeitverlängerten rFVIII-Präparaten verglichen mit rFVIII-Präparaten mit Standardhalbwertszeit ergibt sich durch die Möglichkeit, verschiedene prophylaktische Behandlungsregime einzusetzen, die den individuellen Patientenbedarfen besser angepasst sind. So können basierend auf der Pharmakokinetik des Patienten die Applikationsfrequenz und die erzielten Talspiegel individuell variiert werden (68-71).

Die prophylaktische Therapie stellt die optimale Versorgung von Patienten mit schwerer Hämophilie A dar, um Gelenkblutungen und andere Blutungsereignisse zu reduzieren bzw. zu vermeiden (55). Allgemein werden in der Prophylaxe FVIII-Zieltalspiegel von 1 % (1 I. E. dL⁻¹) angestrebt. Allerdings ist ein generischer Behandlungsansatz wenig sinnvoll, da beispielsweise einige Patienten Talspiegel ≥ 3 % benötigen, damit keine Blutungen auftreten. Gleichzeitig muss ein Zieltalspiegel von < 1 % nicht notwendigerweise Blutungsereignisse zur Folge haben. Vielmehr wird eine individualisierte Prophylaxe angestrebt, bei der neben FVIII-Talspiegeln weitere Parameter berücksichtigt werden: Hierzu gehört die *pharmakokinetische Responsivität* eines Patienten bezüglich der FVIII-Infusionen, welche hauptsächlich durch die Dosierungsfrequenz und die FVIII-Halbwertszeit bestimmt wird. Des Weiteren sollte der *Blutungsphänotyp* eines Patienten in der individualisierten Prophylaxe Beachtung finden. Auch Patienten mit ähnlich geringer Faktorrestaktivität (< 1 %) und sogar identischen Mutationstypen zeigen eine hohe Heterogenität hinsichtlich der Häufigkeit und dem Ausmaß an Blutungen. Die zugrunde liegenden Ursachen hierfür sind nicht abschließend geklärt. Die Identifikation von spezifischen Blutungsmustern der Patienten kann jedoch helfen, Blutungen und einhergehende Gelenkschäden zu vermeiden. Zusätzlich sollten *persönliche Präferenzen* und der *individuelle Lebensstil* berücksichtigt werden. So ist beispielsweise erhöhte körperliche Aktivität mit einem vorübergehend gesteigerten Blutungsrisiko assoziiert (72).

Darüber hinaus sollte die prophylaktische Behandlung dynamisch gestaltet sein, d. h. den möglichen *Veränderungen* im Lebensstil der Patienten angepasst werden können (73).

Bereits in den 1990er-Jahren wurde ein prophylaktisches Behandlungskonzept vorgeschlagen, bei dem die Dosierung mit Blutgerinnungspräparaten basierend auf einem patientenindividuellen PK-Profil in Relation zu einem populationsbasierten PK-Modell gesetzt wird. Dieser Behandlungsansatz, der auch als „PK-guided dosing“ bezeichnet wird, hat den

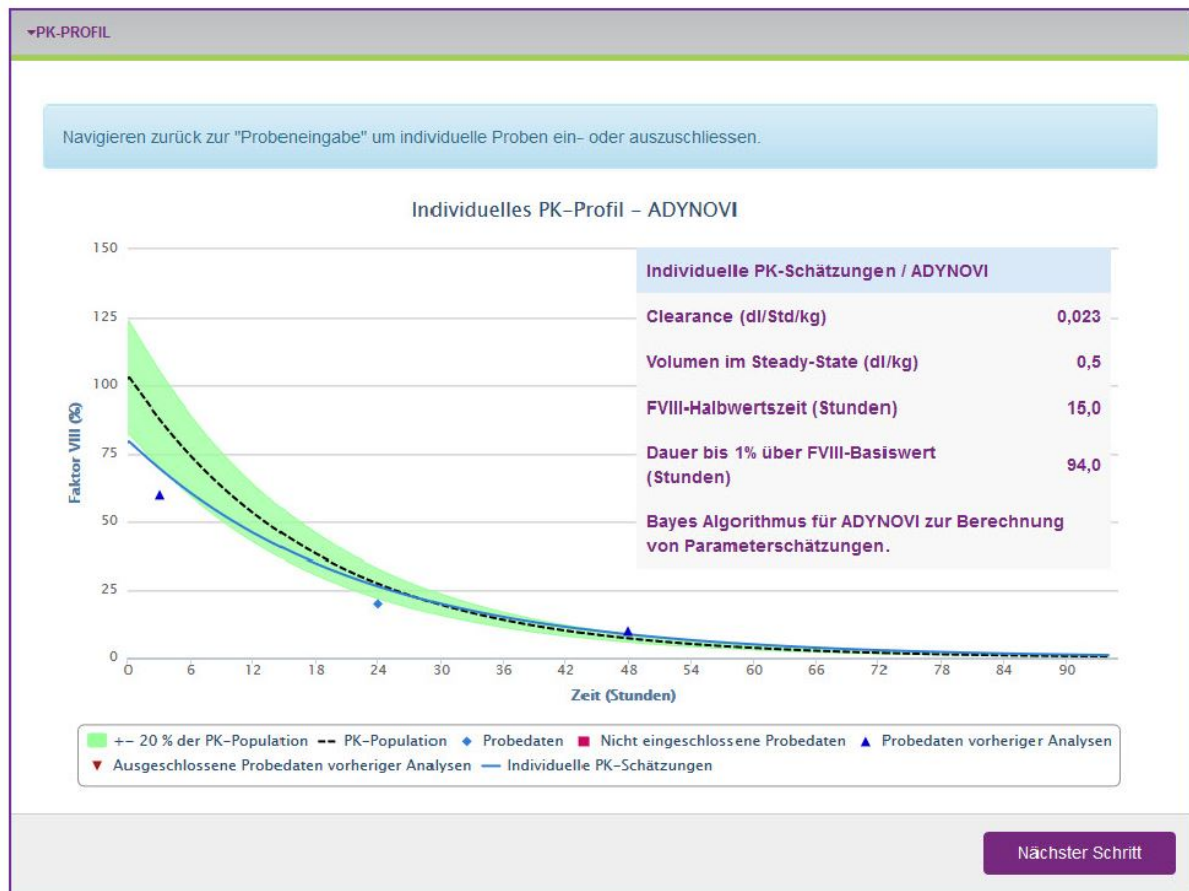
² Der Steigerungsrate der HWZ (1,4–1,5) ist abhängig vom verwendeten Assay.

Vorteil, dass inadäquat niedrige, zu hohe oder auch zu weit auseinander liegende Dosierungen rechtzeitig vor dem Auftreten von Blutungen erkannt werden können. Es besteht die Möglichkeit, auf Basis des individuellen PK-Profiles eine Anpassung der Applikationsfrequenz und der jeweiligen Dosis vorzunehmen. Dies kann, im Vergleich zu einem starren Dosierungsschema, zur Reduktion von Verbräuchen und dementsprechend zu Kostensenkungen führen. Dieser therapeutische Ansatz wurde bisher noch nicht in die Routineversorgung von Hämophilie A-Patienten implementiert (74).

Shire hat den Bedarf und die Vorteile einer personalisierten, prophylaktischen Therapie erkannt und basierend auf statistischen Modellen das Medizinprodukt myPKFiT[®] entwickelt, das über eine entsprechende CE-Kennzeichnung verfügt (75). MyPKFiT[®] ist eine umfassende webbasierte Anwendung zur Ermittlung und zum Monitoring des FVIII-Spiegels, das Ärzte und Patienten einbezieht und erstmals die Personalisierung der Therapie ermöglicht. Unter Verwendung individualisierter PK-Profile kann myPKFiT[®] medizinisches Fachpersonal bei der Festlegung therapeutischer FVIII-Dosierungen im Rahmen einer prophylaktischen Behandlung unterstützen. Auf der Grundlage von individuellen Patientendaten (z. B. Alter, Körpergewicht) und Labordaten (z. B. endogener bzw. „natürlicher“ FVIII-Ausgangswert) können Dosisberechnungen zur Prophylaxe von Blutungen durchgeführt und verschiedene Dosierungsschemata modelliert werden. Anstelle der üblichen elf Blutentnahmen sind bei diesem Ansatz lediglich zwei Messungen zur Erstellung eines PK-Profiles notwendig (75). Dies ist insofern von großem Nutzen, da die im Rahmen der gewöhnlichen PK-Profil-Bestimmung erforderlichen elf Blutabnahmen in engen Zeitabständen – zu Beginn zwischen 10 bis 15 Minuten, später in Intervallen von 4 bis 16 Stunden – durchzuführen sind (76). Dadurch ist der Patient nicht nur länger als einen Tag in seinen Aktivitäten eingeschränkt, sondern muss in der Regel auch in unmittelbarer Nähe des Labors übernachten.

Zur Unterstützung der therapeutischen Entscheidungsfindung liefert myPKFiT[®] als Output zudem verschiedene Grafiken.. Diese umfassen eine Darstellung der *Ergebnisse der PK-Berechnung* auf Grundlage der Patienteninformationen und der Probanddaten (siehe Abbildung 3-F). Hierbei wird eine individuelle PK-Kurve des FVIII-Levels des Patienten in Relation zur PK-Population über einen Zeitraum von 90 Stunden dargestellt. Die Kurve der PK-Population repräsentiert die vorhergesagte FVIII-Aktivität für einen typischen Patienten im gleichen Alter, mit gleichem Körpergewicht und verabreichter FVIII-Dosis. Zusätzlich werden u. a. Informationen zur CL und zur FVIII-Halbwertszeit bereitgestellt. Weiterhin kann der Darstellung entnommen werden, wann der patientenindividuelle Talspiegel des FVIII erreicht wird (75).

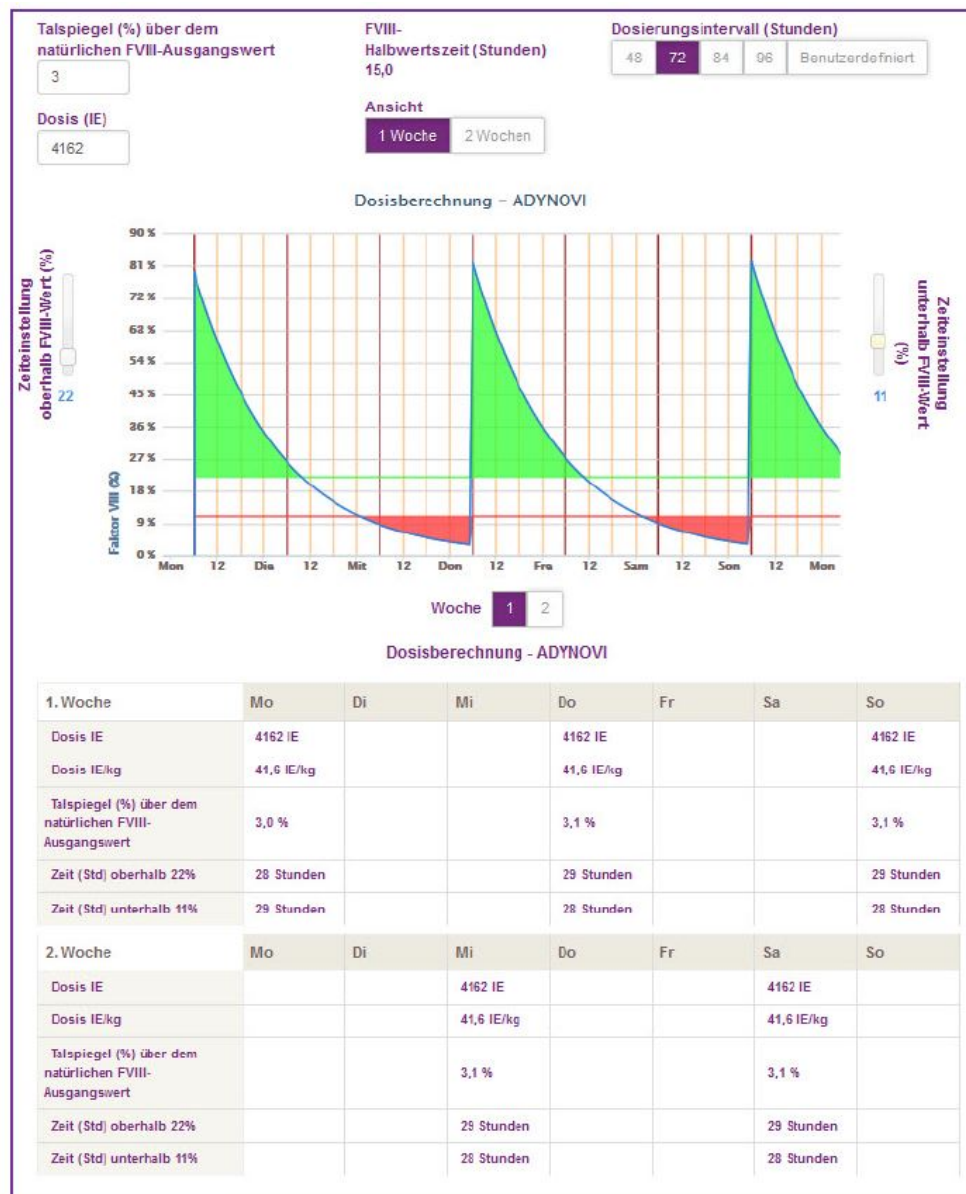
Abbildung 3-F: Individuelles PK-Profil erstellt mit myPKFiT®



Quelle: Shire 2018 (75)

Dieses PK-Profil, d. h. die geschätzten, individuellen PK-Parameter können genutzt werden, um personalisierte Dosierungsschemata zu gestalten. Hierfür muss ein Zieltalpiegel (zw. 1--30 %) für den jeweiligen Patienten festgelegt werden. Nachfolgend liefert ein Dosierungsberechnungsdiagramm Informationen zur FVIII-Dosis und zum Dosisintervall, das entsprechend modifiziert werden kann (siehe Abbildung 3-G). Eine Kurve gibt zusätzlich Aufschluss über den vorausberechneten FVIII-Wert für eine Woche. Zudem kann der Zeitraum oberhalb eines bestimmten FVIII-Prozentsatzes sowie der Zeitraum unterhalb eines bestimmten FVIII-Prozentsatzes abgelesen werden. Letztere Angabe stellt den Mindestwert an FVIII dar, bei dem ein engeres Monitoring notwendig ist. So kann in dieser Zeit z. B. das Risiko von Blutungen vor allem bei körperlicher Aktivität erhöht sein. Wesentlicher Vorteil von myPKFiT® besteht darin, dass die Dosierungsschemata nach den Vorlieben des Patienten modifiziert werden können. Sollte ein Patient an bestimmten Wochentagen regelmäßig körperlich aktiv sein, kann das Applikationsregimen so gewählt werden, dass das FVIII-Niveau zu diesem Zeitpunkt entsprechend hoch ist (75). Folglich kann durch die mit myPKFiT® erzielbare Sicherheit hinsichtlich des Faktorspiegels eine Senkung der Blutungsrate zu solchen Zeitpunkten erreicht werden.

Abbildung 3-G: Dosierungsberechnungsdiagramm erstellt mit myPKFiT®



Quelle: Shire 2018 (75)

Eine Smartphone-App befähigt den Patienten, die mithilfe von myPKFiT® erstellte individuelle, prophylaktische Therapie jederzeit einzusehen. Der geschätzte, aktuelle FVIII-Wert wird patientenfreundlich über einen „Faktormeter“ in Form eines Batteriesymbols dargestellt. Auf Basis vorhandener Daten zeigt der Faktormeter zudem die Zeit bis zum Erreichen des Talspiegels an. Des Weiteren hat der Patient Einsicht über sein gegenwärtiges Behandlungsschema und kann darüber hinaus Blutungsereignisse einschließlich der Lokalisation dokumentieren, ebenso die Art und Ursache der Blutung. Die FVIII-Infusionen können aufgezeichnet und der Zeitpunkt der nächsten Infusion abgerufen werden. Die gesammelten Informationen werden schließlich via E-Mail, geschützt durch einen Sicherheitscode, exportiert (77).

Mangelnde Adhärenz kann eine besondere Herausforderung in der prophylaktischen Therapie der Patienten darstellen. Untersuchungen konnten zeigen, dass vor allem ein fehlendes Verständnis bezüglich der Vorteile einer solchen Behandlung sowie eine fehlende Selbstverpflichtung (Commitment) die Therapieadhärenz beeinträchtigen können (78). Anhand der durch myPKFiT[®] bereitgestellten Grafiken können im Arzt-Patient-Gespräch abstrakte pharmakokinetische Konzepte, die unmittelbaren Einfluss auf die Gesundheit des Patienten haben, visualisiert werden. Dies könnte zu einem besseren Verständnis hinsichtlich der prophylaktischen Substitutionstherapie führen und den Patienten in die eigene Behandlung stärker involvieren.

Das Medizinprodukt myPKFiT[®] und die Smartphone-App können ausschließlich für Octocog alfa (Advate[®]) und Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]), welches pharmakologisch auf Octocog alfa (Advate[®]) aufbaut (64, 65), verwendet werden (75, 77).

Erste empirische Erfahrungen mit myPKFiT[®] berichten Alvarez-Roman et al. (2017) (73) im Rahmen einer Fallserie mit 27 Patienten, die an schwerer Hämophilie A leiden und mit Octocog alfa (Advate[®]) behandelt wurden. Angaben wie das Alter, das Körpergewicht, der FVIII-Ausgangswert, die injizierte FVIII-Dosis sowie der Zeitpunkt der Applikation wurden zusammengetragen und in myPKFiT[®] dokumentiert. Anhand dieser Daten konnte mit dem Medizinprodukt das PK-Profil eines jeden Patienten extrapoliert werden. Zur Selektion der erwünschten Talspiegel und zur entsprechenden Dosierungsberechnung erhoben die Autoren den gesundheitlichen Status der Gelenke, die körperliche Aktivität und den Blutungsphänotyp. Je nach daraus resultierendem Blutungsrisiko wurden Talspiegel zwischen 1-3 % angestrebt. Das mediane Lebensalter der Patienten betrug 16,1 Jahre mit einem Interquartilsabstand (interquartile range; IQR) zwischen 12-22,2 Jahren. Bis auf einen Patienten, der zuvor eine Bedarfsmedikation erhielt, wurden alle Teilnehmer dieser PK-Studie bereits prophylaktisch behandelt. Auf Grundlage der mit myPKFiT[®] berechneten PK-Daten wurden bei zehn der insgesamt 27 Patienten, also bei etwa einem Drittel der Patienten, eine Umstellung des prophylaktischen Regimes als sinnvoll erachtet; Hierzu zählte auch der Patient mit bisheriger Bedarfsmedikation. Bei den verbleibenden 17 Patienten wurde keine Anpassung der Therapie vorgenommen, da deren Blutungen bereits einer guten Kontrolle unterlagen (73).

Die Autoren der Untersuchung gaben an, dass die Anwendung von myPKFiT[®] zu guten Resultaten führte, die wiederum einen Einfluss auf die Wirksamkeit der Behandlung und möglicherweise auf die Lebensqualität der Patienten hatten (73):

- Reduzierung von unkontrollierten Blutungsrisiken durch einfache und rasche Messung
- Anpassung der Prophylaxe an eine Veränderung des Lebensstils
- Förderung der Adhärenz durch individuelle Modifikation des Applikationsschemas (z. B. Möglichkeit, die Abstände zwischen den Injektionen entsprechend den Aktivitäten und Lebensumständen des Patienten anzupassen)

Für Patienten, die keine Anpassung ihrer Therapie benötigten, da Blutungen in ihrer Vorgeschichte gut kontrolliert waren, lieferte myPKFiT[®] eine Bestätigung der adäquaten Behandlung und konnte gemäß den Autoren das Vertrauen der Patienten und Ärzte in das gegenwärtige Behandlungsschema stärken (73). Zwar fehlen bezüglich Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) diese praktischen Erfahrungswerte noch. Da Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) allerdings auf Octocog alfa (Advate[®]) basiert und zusätzlich die Vorteile eines halbwertszeitverlängerten rFVIII-Produktes mit sich bringt, ist davon auszugehen, dass ebenfalls positive Ergebnisse erzielt werden können.

Die mithilfe von myPKFiT[®] adaptierte Prophylaxe mit Octocog alfa (Advate[®]) erwies sich in einer Beobachtungsstudie bei Kindern als kostensparend in fünf von sechs Fällen (83,4 %). Die Gesamtkostenersparnis im Vergleich zur vorherigen Behandlung ohne Anwendung von myPKFiT[®] lag bei 53.917 €/Jahr für alle sechs Patienten, und im Durchschnitt bei 8.986 €/Jahr pro Patient. Dabei betrug die Gesamtersparnis aufgrund der Änderungen im Prophylaxeregime 34.092 €/Jahr, während die verbleibenden Einsparungen von 19.825 €/Jahr mit einer Reduktion des Verbrauchs von rFVIII im Rahmen der Bedarfstherapie während der PK-adaptierten Phase assoziiert waren (79). Somit ist nicht davon auszugehen, dass es in Summe durch die Verwendung von myPKFiT[®] zu einem Anstieg der Therapiekosten kommt.

Zusammengefasst adressiert Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) als rFVIII-Präparat mit verlängerter HWZ zugleich mehrere therapeutische Bedarfe innerhalb der Erkrankung, die von rFVIII-Produkten mit Standardhalbwertszeit in dieser Form nicht abgedeckt werden können. Durch die verlängerte HWZ von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) besteht die Möglichkeit, die Applikationsfrequenz zu senken und damit die Belastung der Patienten durch die notwendige intravenöse Injektion zu reduzieren. Damit einhergehende längere therapiefreie Intervalle lassen eine Erhöhung der Lebensqualität sowie eine erleichterte Teilhabe am normalen sozialen und beruflichen Leben erwarten. Durch die Reduktion der als belastend empfundenen Applikation kann zudem eine Verbesserung der Therapieadhärenz erreicht werden. Außerdem können im Sinne einer personalisierten Medizin individuelle Prophylaxeschemata je nach Patientenmerkmalen und -wünschen entwickelt werden. Durch Verbesserung der Therapieadhärenz wie durch die anhand der individuellen Pharmakokinetik ausgerichtete Dosierung und Applikationshäufigkeit sind verbesserte Ergebnisse zumindest hinsichtlich der Morbidität zu erwarten. Des Weiteren zeigen sich in ersten klinischen Studien unter Verwendung von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) hinsichtlich verschiedener pharmakokinetischer Parameter (AUC, CL, MRT, HWZ) deutliche Vorteile gegenüber rFVIII-Produkten mit Standardhalbwertszeit. Hierbei zählen die Erhöhung der AUC und die Verminderung der CL zu wichtigen Endpunkten bezüglich der Überprüfung der Wirksamkeit von FVIII-Produkten (80). Erste Ergebnisse bezüglich einer Assoziation zwischen verlängerter HWZ und einer Verminderung von Blutungsraten bei Patienten unter prophylaktischer Behandlung mit Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) geben einen Anhaltspunkt für eine bessere Kontrolle von Blutungsereignissen. Dies bedarf allerdings weiterer intensiver Forschung.

Verbesserung der Produktqualität und Produktsicherheit

Die Bildung von Hemmkörpern, die sich gegen den applizierten FVIII richten, gehört zu den Hauptkomplikationen in der Substitutionstherapie. Das verabreichte FVIII-Präparat wird dabei in seiner Wirkung stark eingeschränkt oder komplett blockiert (siehe Abschnitt 3.2.1). Die Entwicklung von Hemmkörpern ist abhängig von verschiedenen patientenbezogenen sowie mit der Behandlung assoziierten Faktoren (81). So sind patientenseitig die Art der FVIII-Genmutation und die familiäre Vorgeschichte zu beachten (82). Außerdem scheinen Umstände der Ersttherapie (z. B. Blutungsbehandlung mit hoher Dosis) eine Rolle zu spielen (57, 83). Es existieren Hinweise, dass rFVIII-Präparate der zweiten Generation ein höheres Risiko der Hemmkörperbildung im Vergleich zu rFVIII-Präparaten der dritten Generation (z. B. Octocog alfa; Advate®) aufweisen (84-86). Zwar konnten eindeutige Effekte bestimmter FVIII-Produkte auf die Entwicklung von Hemmkörpern bislang nicht empirisch nachgewiesen werden. Vor dem Hintergrund der Bedeutung der Hemmkörperbildung für Hämophilie A-Patienten nimmt die Immunogenität als Qualitätsmerkmal eines FVIII-Produktes allerdings eine wichtige Stellung ein. Eine präklinische Studie mit Mäusen und Kaninchen deutet darauf hin, dass pegylierter FVIII auch bei Nachweis von monoklonalen Antikörpern, die gegen die pegylierten Epitope des FVIII gerichtet sind, weiterhin aktiv bleibt (87). An klinischer Evidenz für eine mögliche Verminderung der Hemmkörperentwicklung unter Prophylaxe mit pegylierten rFVIII-Präparaten beim Menschen mangelt es gegenwärtig noch (88). Pharmakologische Besonderheiten der Pegylierung wie die Maskierung von Glykoproteinen, die eine wesentliche Rolle bei den immunologischen Erkennungsmechanismen von FVIII einnehmen (89), lassen jedoch eine verminderte Immunogenität von pegylierten rFVIII-Präparaten erwarten.

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.

Die angeborene Hämophilie A zählt zu den häufigsten plasmatischen Koagulationsstörungen (11). Da es sich bei der hereditären Form der Hämophilie A um eine x-chromosomal rezessiv vererbte Gerinnungsstörung handelt, sind aufgrund des Erbgangs hauptsächlich Männer betroffen (siehe Abschnitt 3.2.1). Folglich wird als Bezugsgröße für Angaben zur Inzidenz der Erkrankung die Population der männlichen Neugeborenen verwendet. Zudem sind bei der Hämophilie A entsprechend der Ausprägung des FVIII-Mangels drei verschiedene Schweregrade zu beachten (28):

- milde Hämophilie A (FVIII-Restaktivität von $> 5\%$ – $\leq 15\%$),

- mittelschwere Hämophilie A (FVIII-Restaktivität von $> 1 - \leq 5$ %) und
- schwere Hämophilie A (FVIII-Restaktivität von ≤ 1 %)

Im Rahmen der Nutzenbewertung des FVIII-Präparates Turoctocog alfa (Novo Eight[®]) erfolgte bereits eine Akzeptanz der dargelegten epidemiologischen Herleitung (90). Bei Betrachtung der Nutzenbewertungen und der Beschlüsse des G-BA zu nachfolgenden FVIII-Präparaten wie Simoctocog alfa (Nuwiq[®]), Efmoroctocog alfa (Elocta[®]) und Lonoctocog alfa (Afstyla[®]) wird deutlich, dass sich diese Angaben inzwischen als Spruchpraxis durchgesetzt haben (90-95).

Vor diesem Hintergrund werden die Einschätzungen zur Epidemiologie der Hämophilie A in Deutschland unter Bezugnahme auf bisherige Nutzenbewertungen, vornehmlich auf Grundlage des Dossiers zum FVIII-Präparat Turoctocog alfa (Novo Eight[®]), vorgenommen.

Inzidenz

In der Fachliteratur wird davon ausgegangen, dass ethnische Unterschiede keinen Einfluss auf die Inzidenz der Hämophilie A haben (96), sodass eine Übertragbarkeit der Inzidenzraten aus anderen Ländern für Deutschland grundsätzlich gegeben ist. In der Nutzenbewertung zu Turoctocog alfa (Novo Eight[®]) wurde daher eine systematische Literaturrecherche ohne regions- oder länderspezifische Einschränkung durchgeführt. Es konnten zwei internationale Studien extrahiert werden (97).

Der Aussagegehalt beider Studien bezüglich der Inzidenz der Hämophilie A ist jedoch eingeschränkt. In einer schwedischen Untersuchung von Lövdahl et al. 2013 (98) wurde keine explizite Unterscheidung zwischen Hämophilie A und Hämophilie B vorgenommen. Ferner fehlten Informationen zum anteiligen Verhältnis beider Erkrankungen in der Studienpopulation (98). Eindeutige Informationen zur Inzidenz der Hämophilie A sind dieser Studie nicht zu entnehmen.

In einer taiwanesischen Studie von Tu et al. 2013 erfolgte eine Differenzierung der Inzidenzraten in sechs 5-Jahres-Zeiträume (1978-2007). Die Schätzung variierte hierbei bezogen auf 100.000 männliche Neugeborene zwischen 8,6 und 10,3 mit einem Mittelwert von 9,3 und einer Standardabweichung von 0,7. Die neudiagnostizierten Fälle wurden jeweils auf das gleiche Jahr referenziert (99). Es muss allerdings angenommen werden, dass ausgehend von der unterschiedlichen Ausprägung der Symptomatik je nach Schweregrad der Zeitraum bis zur Erstdiagnose der Hämophilie A variiert. Für Deutschland sind die Zeitpunkte der Diagnosestellung für unterschiedliche Schweregrade der Hämophilie A bekannt: So erfolgt im Durchschnitt nach sieben Monaten die Erstdiagnose von schwerer Hämophilie A, nach 12 Monaten von mittelschwerer Hämophilie A und nach 44 Monaten in der Regel die Diagnose der milden Hämophilie A (25). Aufgrund von Unterschieden in der medizinischen Versorgung kann allerdings nicht davon ausgegangen werden, dass diese Daten aus Deutschland auf andere Länder unmittelbar übertragbar sind. Für Taiwan sind Art und Ausmaß schweregradspezifischer Unterschiede in der Diagnosestellung der Hämophilie A nicht bekannt. Bei Anwendung der Angaben aus Deutschland auf die Ergebnisse der taiwanesischen Studie müsste sich jedoch aufgrund des Ein-Jahres-Bezugs zumindest eine Unterschätzung des

Anteils der Patienten mit milder Hämophilie A und möglicherweise auch der mittelschweren Hämophilie A ergeben. Aufgrund dieser Unsicherheiten wird entlang der Spruchpraxis des G-BA auf Schätzungen der WFH referenziert.

Allgemein gehen Schätzungen der WFH davon aus, dass die Inzidenzrate der Hämophilie A bei 1:5.000 bis 1:10.000 männlichen Neugeborenen liegt (100). Diese Inzidenzangaben wurden in den Nutzenbewertungen zu Turoctocog alfa (Novo Eight[®]), Simoctocog alfa (Nuwiq[®]) und Efmoroctocog alfa (Elocta[®]) vom IQWiG als nachvollziehbar und plausibel bewertet (90, 93, 94) und vom G-BA in den dazugehörigen Beschlüssen verwendet (91, 92, 101). Sie werden folglich auch für die Nutzenbewertung von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) den weiterführenden Betrachtungen zugrunde gelegt.

Prävalenz

Im Gegensatz zur Inzidenz zeigt die Prävalenz der Hämophilie A international eine hohe Variabilität. Dies ist u. a. auf unterschiedliche Zugangsmöglichkeiten zu Substitutionstherapien zurückzuführen. Weiterhin können Mängel in der Erfassung und Dokumentation Erkrankter zur Varianz in den Prävalenzschätzungen bei verschiedenen Populationen beitragen (96, 99).

Zur Einschätzung der Prävalenz der Hämophilie A in Deutschland wurden in den Nutzenbewertungen zu Simoctocog alfa (Nuwiq[®]), Efmoroctocog alfa (Elocta[®]) und Lonoctocog alfa (Afstyla[®]) durch das IQWiG Angaben zugrunde gelegt, die im Nutzendossier zu Turoctocog alfa (Novo Eight[®]) berechnet wurden. Für die nachfolgenden Berechnungen wird entsprechend auf diese Quellen Bezug genommen.

Die Anzahl von Hämophilie A-Patienten wurde im Nutzendossier zu Turoctocog alfa (Novo Eight[®]) auf Basis von Daten des Deutschen Hämophileregister (DHR) aus dem Jahr 2010 berechnet, da in diesem Jahr die Beteiligung meldender Zentren mit 92 % besonders hoch lag und ein zufriedenstellender Füllstand des Registers mit knapp 3.400 substitutionspflichtigen Hämophilie A-Patienten erreicht werden konnte (102). Diese Patientenzahl wurde anschließend auf 100 % hochgerechnet, was einem Wert von 3.696 substitutionsbedürftigen Hämophilie A-Patienten entspricht. Eine etwaige Ungleichverteilung von meldenden und nicht meldenden Zentren wurde hierbei nicht berücksichtigt. Laut Angaben des statistischen Bundesamtes setzte sich die männliche Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2010 aus 40.112.425 Personen zusammen (103). Dies ergibt eine Prävalenz von 9,21 je 100.000 männliche Einwohner für die Hämophilie A (97).

Da eine Vollständigkeit der Daten des DHR nicht gewährleistet werden kann und der Füllstand jährlichen Schwankungen unterliegt, wurden zusätzlich Berechnungen basierend auf dem morbiditätsadjustierten Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA) durchgeführt. Hieraus ergab sich eine Anzahl von 3.585 Patienten mit Hämophilie A. Die aus dem Morbi-RSA gewonnene Patientenzahl umfasst per definitionem ausschließlich Patienten der GKV-Population. Die anhand des DHR geschätzte Patientenzahl von 3.696 muss dagegen um den Anteil nicht gesetzlich Krankensversicherter korrigiert werden (97). Das IQWiG ging hierbei von 14 % nicht gesetzlich Versicherter aus und schloss auf eine Patientenzahl von 3.190 (90).

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.

Veränderung der Inzidenz

Wesentliche Veränderungen bezüglich der Inzidenz der Hämophilie A sind in den nächsten fünf Jahren nicht zu erwarten. Zwar können Veränderungen in der Neumutationsrate der hereditären Hämophilie A Änderungen in der Häufigkeit von Schwangerschaftsabbrüchen, z. B. aufgrund pränataler Diagnosen, oder auch demografische Veränderungen Einfluss auf die Inzidenzentwicklung nehmen. Diese Faktoren können jedoch als vernachlässigbar beurteilt werden.

Änderungen bezüglich Neumutationsraten können sowohl zu einer Erhöhung als auch zu einer Verminderung der Inzidenz führen. Sie vollziehen sich über längere Zeiträume und werden in den kommenden fünf Jahren lediglich marginale Effekte auf die Inzidenz haben. In der Literatur existieren keine Hinweise, dass pränatale Diagnosen von Hämophilie A zu vermehrten Schwangerschaftsabbrüchen führen und somit die Geburtenrate von Menschen mit Hämophilie A beeinflussen (98).

Zur Berücksichtigung potenzieller demografischer Einflüsse auf die Inzidenzrate der Hämophilie A wurde für die folgenden fünf Jahre eine Modellrechnung vorgenommen. Im Einklang mit vorangegangenen Nutzenbewertungen zu FVIII-Präparaten (90, 93, 94) wurde eine jährliche Inzidenzrate der Hämophilie A zwischen 1:5.000 und 1:10.000 zugrunde gelegt. Die Modellierung erfolgte auf Basis der 13. Bevölkerungsvorausberechnung für die Jahre 2017, 2018, 2019, 2020 und 2021 (104). Anhand der dargestellten Ergebnisse in Tabelle 3-D wird ersichtlich, dass für den prognostizierten Zeitraum keine Veränderung in der Inzidenz der Hämophilie A durch demografische Veränderungen zu erwarten ist.

Tabelle 3-D: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz durch demografische Veränderungen

Jahre	Männliche Neugeborene¹	Inzidenz²
2017	359.000	31 – 62
2018	360.000	31 – 62
2019	360.000	31 – 62
2020	359.000	31 – 62
2021	357.000	31 – 61
Quellen: ¹ Auf Basis der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Statistisches Bundesamt 2015 (104) ² Modellberechnung auf der Basis einer Spanne von 1:5.000 bis 1:10.000 (Annahme, dass 86 % in der GKV versichert sind)		

Veränderung der Prävalenz

Inzwischen wird davon ausgegangen, dass Hämophilie A-Patienten eine Lebenserwartung aufweisen, die annähernd dem Durchschnitt der Gesamtbevölkerung gleicht (32). Unter der Annahme, dass die Inzidenz der Hämophilie A in den kommenden fünf Jahren stabil bleibt, könnten demografische Faktoren (z. B. ein Bevölkerungsrückgang) zu Veränderungen in der Prävalenz der Hämophilie A führen. Daher erfolgte auf Basis der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 1) (104) für die Jahre 2017, 2018, 2019, 2020 und 2021 eine Modellierung demografischer Effekte. Hierbei wurde die aktuelle Sterberate für Patienten mit Hämophilie A und B in Höhe von 0,38 % herangezogen (105). Für die Berechnung der Prävalenzentwicklung wurde vorausgesetzt, dass diese Mortalitätsrate über die folgenden Jahre stabil bleibt, und bei der Hämophilie A und B die Todesfälle gleichverteilt sind. Des Weiteren wurde die von der WFH angegebene Spanne der Inzidenzrate von 1:5.000 bis 1:10.000 und eine Prävalenzrate der männlichen Gesamtbevölkerung von 9,21:100.000 entsprechend den Angaben des DHR verwendet. In Tabelle 3-E sind die Ergebnisse der Berechnung dargestellt. Es zeigt sich, dass in den nächsten fünf Jahren eine Steigerung der Prävalenz in Höhe von 2,1 % zu erwarten ist.

Die Modellierung erfolgte analog dem Vorgehen im Nutzendossier zu Turoctocog alfa (Novo Eight®) (vgl. (97)). Zur Schätzung der Prävalenzentwicklung wurden jedoch aktuelle Daten der Bevölkerungsvorausberechnung aus dem Jahr 2015 verwendet (siehe (104)).

Tabelle 3-E: Prävalenzentwicklung bis zum Jahr 2021

Jahre	Männliche Bevölkerung ¹	Prävalenz GKV-Versicherte (untere Grenze) ^{2,4}	Prävalenz GKV-Versicherte (obere Grenze) ^{3,4}
2017	40.126.000	3.367	3.398
2018	40.159.000	3.385	3.416
2019	40.158.000	3.403	3.434
2020	40.125.000	3.421	3.452
2021	40.056.000	3.439	3.470

Quellen:
¹ Auf Basis der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Statistisches Bundesamt 2015 (104); Basis: 31.12.2013
² Prävalenzentwicklung unter Einbeziehen der Sterberate 0,38%/Jahr (105) unter Inzidenzannahme 1:10.000
³ Prävalenzentwicklung unter Einbeziehen der Sterberate 0,38%/Jahr (105) unter Inzidenzannahme 1:5.000
⁴ Annahme: 86 % der männlichen Bevölkerung sind GKV versichert.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 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 3-1: 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)
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)	Erwachsene: 3.076 – 3.457 12 - <18 Jahre: 228 – 257 Gesamt: 3.305 – 3.714 ¹	Erwachsene: 2.646 – 2.973 12 - <18 Jahre: 196 - 221 Gesamt: 2.842 – 3.194 ¹
Quellen: ¹ basierend auf einer Hochrechnung der Patientenzahl im DHR (von 92 % auf 100 %) des Jahres 2010 sowie auf den Angaben des IQWiG und des G-BA für das Jahr 2010 (90-94, 101) (Abweichungen sind rundungsbedingt)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die in Tabelle 3-1 angegebenen Patientenzahlen wurden auf Basis der vom IQWiG in den Nutzenbewertungen zu Turoctocog alfa (Novo Eight®), Simoctocog alfa (Nuwiq®), Efmorococog alfa (Elocta®) und Lonococog alfa (Afstyla®) als plausibel bewerteten Vorgehensweise hergeleitet.

In einem ersten Schritt wurde anhand dieser Vorgehensweise die Anzahl aller Patienten mit Hämophilie berechnet, die in einem zweiten Schritt auf die von der Zulassung von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) umfassten Altersgruppen reduziert wurde.

Die Anzahl von 3.696 Patienten wurde durch Hochrechnung von Daten des DHR aus dem Jahr 2010 gewonnen (vgl. (90)). Damit verbundene Unsicherheiten ergeben sich durch die Annahme, dass meldende und nicht meldende Zentren hinsichtlich ihrer Patientenzahl keine systematischen Unterschiede aufweisen. Die Patientenzahl wurde schließlich um den Anteil der nicht gesetzlich Versicherten (14 %) reduziert. Hieraus resultieren 3.190 Hämophilie A-Erkrankte, die vom IQWiG als unterer Grenzwert der GKV-Patientenpopulation

bestimmt wurden. Den oberen Grenzwert bilden die anhand des Morbi-RSA ermittelten 3.585 Hämophilie A-Patienten (vgl. (97)). Die Hochrechnung dieser GKV-Patientenpopulation auf die Gesamtpopulation ergibt insgesamt 4.169 Hämophilie A-Patienten in Deutschland.

Auf dieser Grundlage hat das IQWiG ferner eine Unterteilung nach den Schweregraden der Hämophilie A sowie nach Altersgruppen basierend auf Angaben des DHR aus dem Jahr 2010 (102) sowie anhand von Angaben des statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand des Jahres 2010 (103) durchgeführt (siehe

Tabelle 3-F). Hieraus wurden die Anteile der von der Zulassung von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) umfassten Altersgruppen (Erwachsene, 12 bis < 18 Jahre) anteilig ermittelt und auf die oben hergeleiteten 3.190 bzw. 3.585 Hämophilie A-Patienten angewendet.

Tabelle 3-F: Hämophilie A-Patienten differenziert nach Schweregrad und Alter gemäß IQWiG (90)

	Schweregrad	
	leicht bis mittelschwer	schwer
Erwachsene	982 – 1103	1665 – 1870
12 bis < 18 Jahre	64 – 71	133 – 149
6 bis < 12 Jahre	59 – 66	122 – 137
0 bis < 6 Jahre	54 – 61	113 – 127
Quellen: Deutsches Hämophileregister 2012 (102), Statistisches Bundesamt 2010 (103) Annahmen: Anteil der GKV-Patienten: 86 %; für Patienten mit Hemmkörpern erfolgte eine gleichmäßige Verteilung auf die Schweregrade.		

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-2: 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
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) liegen keine vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V wird daher nicht beansprucht.

Dennoch adressiert Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) einen nach wie vor bestehenden besonderen medizinischen Bedarf mit hoher Patientenrelevanz.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Zur Beschreibung der Erkrankung (siehe Abschnitt 3.2.1) wurde auf medizinische Fachbücher, auf Fachliteratur im Rahmen einer Handrecherche und auf nationale wie internationale Leitlinien zurückgegriffen. Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

Schilderungen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung (siehe Abschnitt 3.2.2) stützen sich ebenfalls auf eine händische Literaturrecherche, auf Fachinformationen von FVIII-Präparaten sowie auf die Ergebnisse klinischer Studien zu Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®). Des Weiteren wurde zur Darstellung des Medizinprodukts myPKFiT® das dazugehörige Manual verwendet.

Die Angaben zur Epidemiologie basieren auf folgenden Quellen:

- Angaben aus Nutzenbewertungen zu den vorangegangenen FVIII-Präparaten Turoctocog alfa (Novo Eight®), Simoctocog alfa (Nuwiq®), Efmoroctocog alfa (Elocta®) und Lonoctocog alfa (Afstyla®)
- Angaben aus G-BA-Beschlusstexten zu den vorangegangenen FVIII-Präparaten Turoctocog alfa (Novo Eight®), Simoctocog alfa (Nuwiq®), Efmoroctocog alfa (Elocta®) und Lonoctocog alfa (Afstyla®)

Zudem wurde auf Angaben eines anderen Herstellers (Novo Nordisk) referenziert (Dossier zur Nutzenbewertung von Turoctocog alfa, Novo Eight®).

Ergänzend wurden zur Darstellung der Inzidenz- und Prävalenzentwicklung eine Eigenberechnung auf Basis der Daten der 13. Bevölkerungsvorausberechnung durchgeführt.

Eine systematische Recherche erfolgte nicht.

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. Giangrande PL. Six characters in search of an author: the history of the nomenclature of coagulation factors. *British journal of haematology*. 2003;121(5):703-12.
2. Madlener K, Pötzsch B. Hämostasesystem. In: Pötzsch B, Madlener K, editors. *Hämostaseologie: Grundlagen, Diagnostik Therapie*. 2., vollständig aktualisierte und erweiterte Auflage ed. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2010. p. 8-12.
3. Haemophilie.org. Unterschleißheim: Shire Deutschland GmbH; 2018 [cited 2018 Mar 20]; Available from: <https://www.haemophilie.org>.
4. Bruhn HD, Junker R, Lammers T, Ott S, Thieme F, Wagner T. Blutungsneigung: Diagnostik und Therapie - Allgemeine klinische Aspekte. In: Bruhn HD, Hach-Wunderle V, Schambeck CM, Scharf RE, editors. *Hämostaseologie für die Praxis: Sicher durch den klinischen Alltag*. 2., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Stuttgart: Schattauer; 2011. p. 229-33.
5. Schneppenheim R, Budde U. Von-Willebrand-Syndrom. In: Bruhn HD, Hach-Wunderle V, Schambeck CM, Scharf RE, editors. *Hämostaseologie für die Praxis: Sicher durch den klinischen Alltag*. 2., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Stuttgart: Schattauer; 2011. p. 264-89.

6. Oldenburg J, Hertfelder HJ. Hämophilie A und B. In: Bruhn HD, Hach-Wunderle V, Schambeck CM, Scharf RE, editors. Hämostaseologie für die Praxis: Sicher durch den klinischen Alltag. 2., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Stuttgart: Schattauer; 2011. p. 275-86.
7. Kemkes-Matthes B, Oehler G. Blutgerinnung und Thrombose. 3., neu bearb. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2001.
8. Sharma A, Easow Mathew M, Sriganesh V, Neely JA, Kalipatnapu S. Gene therapy for haemophilia. The Cochrane database of systematic reviews. 2014 Nov 14(11):CD010822.
9. Cohen AJ, Kessler CM. Acquired inhibitors. Bailliere's clinical haematology. 1996;9(2):331-54.
10. Franchini M, Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors. Blood. 2008;112(2):250-5.
11. Oldenburg J, Madlener K, Pötzsch B. Angeborener Faktorenmangel: Hämophilie A/Faktor-VIII-Mangel und Hämophilie B/Faktor-IX-Mangel. In: Pötzsch B, Madlener K, editors. Hämostaseologie: Grundlagen, Diagnostik Therapie. 2., vollständig aktualisierte und erweiterte Auflage ed. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2010. p. 336-8.
12. Tariverdian G, Buselmaier W. Humangenetik. Kapitel 5.4.1 X-chromosomal-rezessiver Erbgang. 3. Auflage ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2004. p. 195.
13. Thiel E. Angeborene Koagulopathien. In: Wehling M, editor. Klinische Pharmakologie. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2011. p. 352-4.
14. Wahlberg T, Blombäck M, Brodin U. Carriers and noncarriers of haemophilia A: I. Multivariate analysis of pedigree data, screening blood coagulation tests and factor VIII variables. Thrombosis research. 1982;25(5):401-14.
15. Mauser-Bunschoten EP, van Houwelingen JC, Sjamsoedin Visser EJM, van Dijken PJ, Kok AJ, Sixma JJ. Bleeding symptoms in Carriers of Hemophilia A and B. Thrombosis and haemostasis. 1988;59(3):349-52.
16. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriends AH, van Amstel HK, van der Bom JG, van Diemen-Homan JE, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. Blood. 2006;108(1):52-6.
17. Khair K, Holland M, Pollard D. The experience of girls and young women with inherited bleeding disorders. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2013;19(5):e276-81.
18. Müller J. Faktoren V und VIII. In: Pötzsch B, Madlener K, editors. Hämostaseologie: Grundlagen, Diagnostik Therapie. 2., vollständig aktualisierte und erweiterte Auflage ed. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2010. p. 182-9.
19. Hay CR, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. British journal of haematology. 2006;133(6):591-605.
20. Tuddenham EG, Lane RS, Rotblat F, Johnson AJ, Snape TJ, Middleton S, et al. Response to infusions of polyelectrolyte fractionated human factor VIII concentrate in human haemophilia A and von Willebrand's disease. British journal of haematology. 1982;52(2):259-67.
21. Nogami K, Shima M, Nishiya K, Hosokawa K, Saenko EL, Sakurai Y, et al. A novel mechanism of factor VIII protection by von Willebrand factor from activated protein C-catalyzed inactivation. Blood. 2002;99(11):3993-8.
22. Konkle BA, Huston H, Nakaya Fletcher S. Hemophilia A. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al., editors. GeneReviews(R). Seattle (WA)2000.
23. Rallapalli PM, Kembal-Cook G, Tuddenham EG, Gomez K, Perkins SJ. An interactive mutation database for human coagulation factor IX provides novel insights into the phenotypes

- and genetics of hemophilia B. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH. 2013;11(7):1329-40.
24. Coppola A, Margaglione M, Santagostino E, Rocino A, Grandone E, Mannucci PM, et al. Factor VIII gene (F8) mutations as predictors of outcome in immune tolerance induction of hemophilia A patients with high-responding inhibitors. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH. 2009;7(11):1809-15.
25. Knorr S. Diagnostik, Verlauf und Therapie der leichten Hämophilie A im Vergleich zur schweren Form [Dissertation]. München: Ludwig-Maximilians-Universität; 2011.
26. Universitätsklinikum Ulm. Klinische Chemie. Faktor-VIII-Aktivität. 2015 [cited 2017 Jan 25]; Available from: <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinische-chemie/home/praeanalytik/untersuchungen-leistungsverzeichnis/efg/faktor-viii-aktivitaet.html>.
27. White GC, 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J, et al. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thrombosis and haemostasis*. 2001;85(3):560.
28. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. überarbeitete und aktualisierte Auflage. Berlin: Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats; 2014 [cited 2016 Jan 25]. Available from: http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf.
29. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2013;19(1):e1-47.
30. Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *British journal of haematology*. 2008;140(4):378-84.
31. Witmer C, Presley R, Kulkarni R, Soucie JM, Manno CS, Raffini L. Associations between intracranial haemorrhage and prescribed prophylaxis in a large cohort of haemophilia patients in the United States. *British journal of haematology*. 2010;152(2):211-6.
32. Miesbach W, Schelle G, Kalnins W. Leben mit Hämophilie - Erwartungen im Alter aus Patientensicht. *Hamostaseologie*. 2013;33 Suppl 1:S22-4.
33. Kulkarni R, Mauser-Bunschoten EP, Stedman C, Street A. Medical co-morbidities and practice. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2014;20 Suppl 4:130-6.
34. Gringeri A, Ewenstein B, Reininger A. The burden of bleeding in haemophilia: is one bleed too many? *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2014;20(4):459-63.
35. Powell JS. Recombinant factor VIII in the management of hemophilia A: current use and future promise. *Therapeutics and clinical risk management*. 2009;5(2):391-402.
36. Mannucci PM. Back to the future: a recent history of haemophilia treatment. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2008;14 Suppl 3:10-8.
37. Wallny TA, Scholz DT, Oldenburg J, Nicolay C, Ezziddin S, Pennekamp PH, et al. Osteoporosis in haemophilia - an underestimated comorbidity? *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2007;13(1):79-84.

38. Gerstner G, Damiano ML, Tom A, Worman C, Schultz W, Recht M, et al. Prevalence and risk factors associated with decreased bone mineral density in patients with haemophilia. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2009;15(2):559-65.
39. Mansouritorghabeh H, Rezaieyazdi Z, Badiei Z. Are individuals with severe haemophilia A prone to reduced bone density? *Rheumatology international*. 2008;28(11):1079-83.
40. Mansouritorghabeh H, Rezaieyazdi Z, Saadati N, Saghafi M, Mirfeizi Z, Rezai J. Reduced bone density in individuals with severe hemophilia B. *International journal of rheumatic diseases*. 2009;12(2):125-9.
41. Berdel P, Gravius S, Goldmann G, Pennekamp PH, Oldenburg J, Seuser A, et al. Das muskuläre Kompartmentsyndrom am Unterarm bei Hemmkörperhämophilie. *Hamostaseologie*. 2008;28(Supplement):S45-S9.
42. Malec M, Weiner DK, Shega JW. Optimal pharmacologic pain management in the older adult: an ongoing quagmire. *Pain medicine*. 2015;16(2):217-8.
43. Kalnins W, Schelle G, Jost K, Eberl W, Tiede A. Pain therapy in haemophilia in Germany. Patient survey (BESTH study). *Hamostaseologie*. 2015;35(2):167-73.
44. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer H, Menzel S, Ruth P. Mutschler Arzneimittelwirkungen. *Pharmakologie, Klinische Pharmakologie, Toxikologie*. 10., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2013.
45. Hohlfeld T. Arzneimittelwirkungen auf die Hämostase: Analgetike und Antirheumatika. In: Bruhn HD, Hach-Wunderle V, Schambeck CM, Scharf RE, editors. *Hämostaseologie für die Praxis: Sicher durch den klinischen Alltag*. 2., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Stuttgart: Schattauer; 2011. p. 220-2.
46. Elander J. A review of evidence about behavioural and psychological aspects of chronic joint pain among people with haemophilia. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2014;20(2):168-75.
47. Seifried E, Müller MM, Miesbach W, Oldenburg J. Angeborene plasmatische Gerinnungsstörungen einschließlich von-Willebrand-Syndrom In: Kiefel V, editor. *Transfusionsmedizin und Immunhämatologie Grundlagen - Therapie - Methodik*. 4., überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2010. p. 343-59.
48. Gouw SC, van den Berg HM, Oldenburg J, Astermark J, de Groot PG, Margaglione M, et al. F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe hemophilia A: systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2012;119(12):2922-34.
49. Oldenburg J, Barthels M. Angeborene Koagulopathien am Beispiel der Hämophilie A und B, Hemmkörperhämophilie. *Hamostaseologie*. 2008;28:335-47.
50. Bidlingmaier C, Knorr S, Grote M, Olivieri M, Kurnik K. The medical and economic burden of mild hemophilia in comparison to the severe type: Long-term data from a single German centre. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2012;18:15.
51. Berger K, Schramm W. Der Einsatz von Gerinnungsfaktoren in der Hämophilie-Therapie. *Gesundheitsökonomische Aspekte. Pharmazie in unserer Zeit*. 2006;1(35).
52. Powell JS, Josephson NC, Quon D, Ragni MV, Cheng G, Li E, et al. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. *Blood*. 2012 Mar 29;119(13):3031-7.
53. Guelcher CJ. Evolution of the Treatments for Hemophilia. *Journal of infusion nursing : the official publication of the Infusion Nurses Society*. 2016;39(4):218-24.

54. Göbel U. Plasmatische Hämostasestörungen. In: Reinhardt D, Nicolai T, Zimmer K, editors. Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 8. Auflage; 2007. p. 648-60.
55. IQWiG. Therapie von Hämophilie-Patienten. Rapid Report A13-07. Version 1.0. Kurzfassung. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; 2015 [cited 2017 Jan 26]. Available from: https://www.iqwig.de/download/A13-07_Kurzfassung_Rapid-Report_Therapie-von-Haemophilie-Patienten.pdf.
56. Ferring. Fachinformation. MINIRIN parenteral 4 Mikrogramm/ml Injektionslösung. Kiel: Ferring Arzneimittel GmbH; Stand: Dez 2015.
57. Gouw SC, van den Berg HM, le Cessie S, van der Bom JG. Treatment characteristics and the risk of inhibitor development: a multicenter cohort study among previously untreated patients with severe hemophilia A. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2007;5(7):1383-90.
58. Bardi E, Astermark J. Genetic risk factors for inhibitors in haemophilia A. *European journal of haematology.* 2015;94 Suppl 77:7-10.
59. Großmann R. Hemmkörper gegen Faktor VIII und andere Faktoren. In: Bruhn HD, Hach-Wunderle V, Schambeck CM, Scharf RE, editors. Hämostaseologie für die Praxis: Sicher durch den klinischen Alltag. 2., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Stuttgart: Schattauer; 2011. p. 314-8.
60. Jones PK, Ratnoff OD. The changing prognosis of classic hemophilia (factor VIII "deficiency"). *Annals of internal medicine.* 1991;114(8):641-8.
61. Tagliaferri A, Rivolta GF, Iorio A, Oliovecchio E, Mancuso ME, Morfini M, et al. Mortality and causes of death in Italian persons with haemophilia, 1990-2007. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia.* 2010 May;16(3):437-46.
62. Fomin ME, Togarrati PP, Muench MO. Progress and challenges in the development of a cell-based therapy for hemophilia A. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2014;12(12):1954-65.
63. Sharma A, Easow Mathew M, Sriganesh V, Reiss UM. Gene therapy for haemophilia. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2016;12:CD010822.
64. Shire. Fachinformation. Adynovi 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E., 2000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Wien, Österreich: Baxalta Innovations GmbH; Stand: Feb 2018.
65. Shire. Fachinformation. Adynovi 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Wien, Österreich: Baxalta Innovations GmbH; Stand: Feb. 2018.
66. Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, Bevan DH, Mant T, Shima M, et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood.* 2015;126(9):1078-85.
67. Baxter. PEGylated rFVIII (BAX 855). Full Clinical Study Report Synopsis 261201. 2014 Sep 25.
68. Tiede A. Half-life extended factor VIII for the treatment of hemophilia A. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2015;13 Suppl 1:S176-9.
69. Nestorov I, Neelakantan S, Ludden TM, Li S, Jiang H, Rogge M. Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII Fc fusion protein. *Clinical pharmacology in drug development.* 2015 May-Jun;4(3):163-74.
70. Berntorp E, Negrier C, Gozzi P, Blaas PM, Lethagen S. Dosing regimens, FVIII levels and estimated haemostatic protection with special focus on rFVIII-Fc. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia.* 2016;22(3):389-96.

71. Shapiro AD, Ragni MV, Kulkarni R, Oldenberg J, Srivastava A, Quon DV, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein: extended-interval dosing maintains low bleeding rates and correlates with von Willebrand factor levels. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH. 2014;12(11):1788-800.
72. Valentino LA. Considerations in individualizing prophylaxis in patients with haemophilia A. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2014;20(5):607-15.
73. Alvarez-Roman MT, Fernandez-Bello I, de la Corte-Rodriguez H, Hernandez-Moreno AL, Martin-Salces M, Butta-Coll N, et al. Experience of tailoring prophylaxis using factor VIII pharmacokinetic parameters estimated with myPKFiT(R) in patients with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2017;23(1):e50-e4.
74. Lock J, de Bekker-Grob EW, Urhan G, Peters M, Meijer K, Brons P, et al. Facilitating the implementation of pharmacokinetic-guided dosing of prophylaxis in haemophilia care by discrete choice experiment. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2016;22(1):e1-e10.
75. Shire. myPKFiT für medizinische Fachkräfte. Bedienungsanleitung. VV-00960323, Revision 1.0. Bannockburn, IL; USA: Baxalta U.S. Inc.; 04/2018.
76. Lee M, Morfini M, Schulman S, Ingerslev J, Factor VIII/Factor IX Scientific and Standardization Committee of the International Society for Thrombosis and Haemostasis. Scientific and Standardization Committee Communication The Design and Analysis of Pharmacokinetic Studies of Coagulation Factors 2001 [cited 2017 Jan 26]. Available from: https://c.ymcdn.com/sites/www.isth.org/resource/group/d4a6f49a-f4ec-450f-9e0f-7be9f0c2ab2e/official_communications/fviii-pharmaco.pdf.
77. Shire. my PKFiT. Mobile App v. 2.0. Bedienungsanleitung. Bannockburn, IL; USA: Baxalta U.S. Inc; 04/2018.
78. Geraghty S, Dunkley T, Harrington C, Lindvall K, Maahs J, Sek J. Practice patterns in haemophilia A therapy - global progress towards optimal care. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2006 J;12(1):75-81.
79. Pasca S, Milan M, Sarolo L, Zanon E. PK-driven prophylaxis versus standard prophylaxis: When a tailored treatment may be a real and achievable cost-saving approach in children with severe hemophilia A. *Thrombosis research*. 2017 Sep;157:58-63.
80. EMA. Assessment Repot. Nuwiq. International non-proprietary name: SIMOCTOCOG ALFA. London: European Medicines Agency; 2014 [cited 2017 Feb 27]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002813/WC500179342.pdf.
81. Kreuz W, Ettingshausen CE. Inhibitors in patients with haemophilia A. *Thrombosis research*. 2014;134 Suppl 1:S22-6.
82. Gouw SC, Van Der Bom JG, Van Den Berg HM, Zewald RA, Ploos Van Amstel JK, Mauser-Bunschoten EP. Influence of the type of F8 gene mutation on inhibitor development in a single centre cohort of severe haemophilia A patients. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2011;17(2):275-81.
83. Gouw SC, van der Bom JG, Marijke van den Berg H. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*. 2007;109(11):4648-54.
84. Calvez T, Chambost H, Claeysens-Donadel S, d'Oiron R, Goulet V, Guillet B, et al. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. *Blood*. 2014;124(23):3398-408.

85. 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.
86. 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.
87. Mei B, Pan C, Jiang H, Tjandra H, Strauss J, Chen Y, et al. Rational design of a fully active, long-acting PEGylated factor VIII for hemophilia A treatment. *Blood*. 2010;116(2):270-9.
88. Wynn TT, Gumuscu B. Potential role of a new PEGylated recombinant factor VIII for hemophilia A. *Journal of blood medicine*. 2016;7:121-8.
89. Paz P, Xie J, Fuelle LS, D., Wu J, Liu P, Koellnberger M, et al. PEGylated FVIII Exhibits Reduced Immunogenicity in Hemophilia A Mice and In Vitro in Human Cells. PO-WE-125. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2012;18(Suppl. 3):93.
90. IQWiG. Turoctocog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte - Nr. 28. Dossierbewertung. Auftrag A14-04. Version 1.0. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; 2014 [cited 2017 Feb 27]. Available from: https://www.iqwig.de/download/A14-04_Turoctocog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
91. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Efmoroctocog alfa. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss; 16. Juni 2016 [cited 2017 Feb 16]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2615/2016-06-16_AM-RL-XII_Efmoroctocog-alfa_D-195_BAnz.pdf.
92. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Simoctocog alfa. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss; 7. Mai 2015 [cited 2017 Jan 25]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2245/2015-05-07_AM-RL-XII_Simoctocog%20alfa_2014-11-15-D-140_BAnz.pdf.
93. IQWiG. Simoctocog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag A14-41. Version 1.0. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; 2015 [cited 2017 May 24]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-710/2015-02-11_A14-41_Simoctocog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
94. IQWiG. Efmoroctocog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A15-54. Version 1.0. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; 2016 [cited 2017 May 24]. Available from: https://www.iqwig.de/download/A15-54_Efmoroctocog%20alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
95. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der ArzneimittelRichtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lonoctocog alfa vom 20. Juli 2017 [cited 2017 Nov 30]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4484/2017-07-20_AM-RL-XII_Lonoctocog-alfa_D-273-TrG.pdf.

96. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2010;16(1):20-32.
97. Novo Nordisk Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Turoctocog alfa (NovoEight®). Modul 3 A. Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII) 14.01.2014 [cited 2017 Feb 14]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-436/2014-01-14_Modul3A_Turoctocog%20alfa.pdf.
98. Lövdahl S, Henriksson KM, Baghaei F, Holmström M, Nilsson JA, Berntorp E, et al. Incidence, mortality rates and causes of deaths in haemophilia patients in Sweden. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2013;19(3):362-9.
99. Tu TC, Liou WS, Chou TY, Lin TK, Lee CF, Chen JD, et al. Prevalence, incidence, and factor concentrate usage trends of hemophiliacs in Taiwan. *Yonsei medical journal*. 2013;54(1):71-80.
100. World Federation of Hemophilia. Protocols for the Treatment of Hemophilia and von Willebrand Disease. Third Edition. Montreal/Quebec, Canada 2008 [cited 2017 Feb 14]. Available from: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1137.pdf>.
101. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Turoctocog alfa. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss; 3. Juli 2014 [cited 2017 Jan 25]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2615/2016-06-16_AM-RL-XII_Efmoroctocog-alfa-D-195_BAnz.pdf.
102. Deutsches Hämophilieregister. Protokoll der 11. Sitzung des DHR-Ausschusses vom 31.10.2012. Langen: Paul-Ehrlich-Institut; 2012.
103. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung und Erwerbstätigkeit. Natürliche Bevölkerungsbewegung. Fachserie 1 Reihe 1.1. Wiesbaden 2010 [cited 2017 Feb 14]. Available from: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsbewegung/Bevoelkerungsbewegung2010110107004.pdf?__blob=publicationFile.
104. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung: Wiesbaden 2015 [cited 2017 Feb 14]. Available from: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204159004.pdf?__blob=publicationFile.
105. Schramm W, Rieger A. Morbidität und Mortalität der Hämophilie-Patienten in Deutschland. Update 2010/2011. *Hamostaseologie*. 2012;32(Supple 1):S5-S11.

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 3-3 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.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Mit FVIII substituionspflichtige Hämophiliepatienten				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)	Erwachsene	Prophylaxe	Kontinuierlich	1
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)	12 – <18 Jahre	Prophylaxe	Kontinuierlich	1
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)	Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene	Bedarfstherapie	Patienten-individuell, situations-abhängig	Patienten-individuell, situationsabhängig
Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Efmoroctocog alfa (ELOCTA®)	Erwachsene	Prophylaxe	Kontinuierlich	1
Efmoroctocog alfa (ELOCTA®)	12 – <18 Jahre	Prophylaxe	Kontinuierlich	1
Efmoroctocog alfa (ELOCTA®)	Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene	Bedarfstherapie	Patienten-individuell, situations-abhängig	Patienten-individuell, situationsabhängig
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

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

Die Behandlung der Hämophilie A unterscheidet sich zwischen der Bedarfstherapie und der prophylaktischen Behandlung (1-3).

Bedarfstherapie

Patienten mit Hämophilie A, die an akuten Blutungen leiden oder bei denen ein chirurgischer Eingriff vorgenommen wird, benötigen gegebenenfalls FVIII. Die Dosierung des FVIII-Präparats basiert auf der Annahme, dass eine Internationale Einheit (I.E.) an FVIII pro kg Körpergewicht die Aktivität des FVIII im Plasma um 2 I.E. pro dl erhöht, und wird folgendermaßen berechnet:

Erforderliche Einheiten = Körpergewicht (kg) x erwünschter FVIII-Anstieg (%) (I.E./dl) x 0,5 (I.E./kg pro I.E./dl)

Die Empfehlungen für die Dosierung bei Blutungsereignissen und im Rahmen chirurgischer Eingriffe sind der nachfolgenden Tabelle 3-G zu entnehmen.

Tabelle 3-G: Dosierungsempfehlungen für die Bedarfstherapie mit FVIII

Schweregrad der Blutung/Art des chirurgischen Eingriffs	Erforderlicher FVIII-Spiegel (%) (I.E./dl)	Häufigkeit der Anwendung (Stunden)/Dauer der Behandlung (Tage)
Blutungsereignisse		
Gelenkblutung im Frühstadium, Muskelblutungen oder Blutungen im Mund	20 – 40	Injektion alle 12 bis 24 Stunden wiederholen. Mindestens 1 Tag, bis die Blutung (angezeigt durch Schmerzen) zum Stehen gekommen ist oder Wundheilung erreicht ist.
Ausgeprägtere Gelenk- oder Muskelblutungen oder Hämatome	30 – 60	Injektion alle 12 bis 24 Stunden für 3 bis 4 Tage oder länger wiederholen, bis die Schmerzen

Schweregrad der Blutung/Art des chirurgischen Eingriffs	Erforderlicher FVIII-Spiegel (%) (I.E./dl)	Häufigkeit der Anwendung (Stunden)/Dauer der Behandlung (Tage)
Blutungsereignisse		
		und die akute Beeinträchtigung beseitigt sind. ^a
Lebensbedrohliche Blutungen	60 – 100	Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis die Gefahr vorüber ist.
Chirurgische Eingriffe		
Kleinere Eingriffe einschließlich Zahnextraktion	30 – 60	Alle 24 Stunden (mindestens 1 Tag, bis Wundheilung erreicht ist.
Größere Eingriffe	80 – 100 (prä- und postoperativ)	Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis ausreichende Wundheilung erreicht ist, dann Therapie für mindestens weitere 7 Tage zur Aufrechterhaltung einer Faktor-VIII-Aktivität von 30 % bis 60 % (I.E./dl) fortsetzen.

Der Behandlungsmodus im Rahmen der Bedarfstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Efmorococog alfa (Elocta[®]) richtet sich patientenindividuell nach dem erforderlichen FVIII-Spiegel in der jeweiligen Situation, in der sich der zu behandelnde Patient befindet. Daher lässt sich kein allgemeingültiger Behandlungsmodus für die Bedarfstherapie formulieren, und auch nachfolgend können weder der Verbrauch noch die Kosten für die Bedarfstherapie angegeben werden. Aufgrund der vergleichbaren Verbräuche von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) und Efmorococog alfa (Elocta[®]) in der prophylaktischen Therapie ist auch im Rahmen der Bedarfstherapie von vergleichbaren Verbräuchen auszugehen.

Im Folgenden wird für Abschnitt 3.3 lediglich die prophylaktische Therapie betrachtet.

Prophylaxe

Die Langzeitprophylaxe mit FVIII-Präparaten hat vornehmlich die Prävention schwerer Blutungen und der damit einhergehenden Gelenkzerstörungen sowie die Erhaltung der normalen Funktion des Bewegungsapparates zum Ziel (4). Die Dosierungsempfehlungen für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT lauten gemäß Fachinformationen:

Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]):

- Dosis von 40 bis 50 I.E. pro kg Körpergewicht, **zweimal wöchentlich** im Abstand von drei bis vier Tagen. Dosisanpassungen und die Häufigkeit der Verabreichung können auf Grundlage der erzielten FVIII-Spiegel und der individuellen Blutungsneigung erlassen werden (2, 3).

Efmoroctocog alfa (Elocta®):

- Dosis 50 I.E. pro kg Körpergewicht alle drei bis fünf Tage. Die Dosis kann je nach Ansprechen des Patienten im Bereich zwischen 25 und 65 I.E./kg angepasst werden. In einigen Fällen, besonders bei jungen Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein (1).

Jugendliche Patienten (12-18 Jahre)

Das Behandlungsschema mit Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) unterscheidet sich nicht für jugendliche Patienten (12 bis 18 Jahre) und Erwachsene (2, 3). Für die Behandlung mit Efmoroctocog alfa (Elocta®) unterscheidet sich das Behandlungsschema ebenfalls nicht für Jugendliche und Erwachsene (1).

Tatsächlicher Verbrauch an FVIII vs. Spannweiten aus der Fachinformation

Die angemessenen Dosierungen von FVIII-Präparaten richten sich nach der angestrebten FVIII-Plasmaaktivität, welche von der Restaktivität des Faktors beim betreffenden Patienten abhängt. Die Bestimmung des korrekten Dosisregimes obliegt demnach dem behandelnden Arzt und richtet sich nach der patientenindividuellen Situation.

Die patientenindividuelle, prophylaktische Therapie mit Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) wird durch das CE-zertifizierte Medizinprodukt myPKFiT® unterstützt. Dieses ermöglicht unter Verwendung individualisierter PK-Profile die Festlegung individueller therapeutischer FVIII-Dosierungen im Rahmen einer prophylaktischen Behandlung. Hierzu werden auf Grundlage von individuellen Patienten- und Labordaten Dosisberechnungen zur Prophylaxe von Blutungen durchgeführt, die den Arzt bei der therapeutischen Entscheidungsfindung und der Gestaltung personalisierter Dosierungsschemata unterstützen.

Die in den Fachinformationen angegebenen Spannweiten der Dosierungen von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) und Efmoroctocog alfa (Elocta®) basieren lediglich auf den theoretisch postulierten Dosierungsschemata aus den Zulassungsstudien und gewährleisten keine Vergleichbarkeit des Verbrauchs im Versorgungsalltag. Die Annahme, dass Dosismenge und Dosishäufigkeit unabhängig voneinander frei zwischen den in der Fachinformation genannten Minima und Maxima gewählt werden, ist nicht plausibel. Vielmehr wird in den Fachinformationen sämtlicher FVIII-Präparate im Rahmen der Prophylaxe eine angemessene Überwachung der Behandlung gefordert, um die adäquate Dosis und Frequenz der Injektionen anzupassen (1-3, 5-21). Patienten mit Hämophilie A sprechen unterschiedlich auf die Gabe von FVIII an, daher muss der patientenindividuelle FVIII-Plasmaspiegel regelmäßig bestimmt werden. Die Gabe von FVIII-Präparaten kann deshalb nicht nach einem festen Schema erfolgen.

Das Vorgehen laut Spruchpraxis des G-BA, die Verbräuche von FVIII-Präparaten lediglich auf Basis der in den jeweiligen Fachinformationen genannten Spannweiten zu ermitteln, wird im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers kritisch hinterfragt und nicht als adäquat angesehen.

Zielführend ist es stattdessen, einen realistischen Verbrauchswert für die Dosis und Behandlungsfrequenz des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu schätzen.

Schätzung des Realverbrauchs von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)

Im Rahmen der Zulassungsstudie PROLONG-ATE (Studie 261201) erhielten 120 erwachsene Patienten mit Hämophilie A eine prophylaktische Behandlung mit Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) (22, 23). Das Dosisregime sah eine Dosis von 45 ± 5 I.E. pro kg Körpergewicht (KG) zweimal pro Woche vor. Diese Dosis konnte bei spontan auftretenden Gelenkblutungen oder einem unzureichenden Talspiegel an FVIII ($< 1\%$) nach Maßgabe des behandelnden Arztes erhöht werden. Die genaue Beschreibung der Methodik ist Modul 4 des vorliegenden Nutzendossiers zu entnehmen. Innerhalb der Studiendauer von sechs Monaten erhielten die Patienten jede Woche im Durchschnitt 85,7 I.E. Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) pro kg Körpergewicht (24), und die Standardabweichung betrug 7,6 I.E. pro kg KG.

Die Daten aus der Zulassungsstudie PROLONG-ATE (Studie 261201) geben zudem Aufschluss über den relativen durchschnittlichen Verbrauch von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) im Verhältnis zur prophylaktischen Therapie mit einem rFVIII ohne verlängerte Halbwertszeit kurzwirksamen FVIII-Präparat.

Patienten, die vor Studienbeginn prophylaktisch mit Octocog alfa (Advate®) behandelt wurden, verzeichneten eine Reduktion der Applikationshäufigkeit bei höheren durchschnittlichen Dosierungen pro Applikation. Insgesamt wurde eine Reduktion des durchschnittlichen wöchentlichen Verbrauchs in I.E. pro kg um 14 % gegenüber der Vor-Studien-Prophylaxe erzielt bei gleichzeitig vergleichbaren Wirksamkeitsergebnissen (25).

Ein Chart Review aus der Versorgungsrealität unterstreicht diese Ergebnisse. In einer Fallserie konnten 15 Patienten mit prophylaktischer Anwendung von FVIII beobachtet werden, die auf Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) gewechselt waren, davon 13 mit vorheriger Anwendung eines rekombinanten FVIII-Produkts mit Standard-Halbwertszeit. Nach dem Wechsel verringerte sich bei diesen Patienten die Häufigkeit der FVIII-Infusionen und der wöchentliche Verbrauch von FVIII ging durchschnittlich um 19 % zurück. (26)

Die Dosisregimes der PROLONG-ATE-Studie zu Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) entsprechen der Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (2, 3). Für die Blutungsprophylaxe erwachsener Patienten kann daher ein mittlerer Verbrauch von 85,7 I.E. Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) pro kg KG wöchentlich als realistischer Richtwert postuliert werden. Für Patienten zwischen 12 und < 18 Jahren wird aufgrund des nicht unterschiedlichen Dosierungsregimes der Verbrauch von Erwachsenen angenommen.

Schätzung des Realverbrauchs von Efmoroctocog alfa (Elocta®)

In der Zulassungsstudie zu Efmoroctocog alfa (Elocta®) erhielten Patienten mit Hämophilie A eine Prophylaxe in einem Dosisregime zwischen 25 und 65 I.E. pro kg KG im Abstand von 3 bis 5 Tagen (27). Innerhalb der Studiendauer von 52 Wochen wurden den Patienten

durchschnittlich 85,4 I.E. Efmoroctocog alfa (Elocta[®]) pro kg KG pro Woche verabreicht, die Standardabweichung betrug 19,3 I.E. pro kg KG.

Die mittleren wöchentlichen Verbräuche von Efmoroctocog alfa (Elocta[®]) und Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) sind nahezu identisch (85,4 vs. 85,7 I.E. pro kg KG). Unsicherheit bezüglich der direkten Vergleichbarkeit ergibt sich jedoch bei Betrachtung der deutlich höheren Standardabweichung von Efmoroctocog alfa (Elocta[®]) gegenüber Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) (19,3 vs. 7,6 I.E. pro kg KG).

In den nachfolgenden Abschnitten wird der Verbrauch von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) und Efmoroctocog alfa (Elocta[®]) gemäß der Spruchpraxis des G-BA auf Basis der Spannweiten aus den jeweiligen Fachinformationen dargestellt.

Diese Darstellung erfolgt, um der bisherigen Spruchpraxis formal zu entsprechen, auch wenn eine Berechnung anhand der mittleren Verbräuche aus den zulassungsbegründenden Studien zu realitätsnäheren und sinnhafteren Werten für eine vergleichende Darstellung des Verbrauchs führt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Mit FVIII substituierungspflichtige Hämophiliepatienten			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi [®])	Erwachsene	Prophylaxe 2-mal pro Woche	104
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi [®])	12 – <18 Jahre	Prophylaxe 2-mal pro Woche	104
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi [®])	Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene	Bedarfstherapie	patientenindividuell, situationsabhängig
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Efmoroctocog alfa (ELOCTA [®])	Erwachsene	Prophylaxe alle 3 – 5 Tage	73 – 122
Efmoroctocog alfa (ELOCTA [®])	12 – <18 Jahre	Prophylaxe alle 3 – 5 Tage	73 – 122

Efmoroctocog alfa (ELOCTA [®])	Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene	Bedarfstherapie	patientenindividuell, situationsabhängig
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

Die in Tabelle 3-4 aufgeführten Spannweiten für die Behandlungsdauern mit den zur Diskussion stehenden FVIII-Präparaten ergeben sich aus den standardisierten Empfehlungen in den Fachinformationen. Für Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) und Efmoroctocog alfa (Elocta[®]) ergeben sich bei der durch die Dossier-Vorlage vorgegebenen Darstellung scheinbar unterschiedliche Behandlungsmodi. Unterschiedliche Angaben für den Behandlungsmodus in den Fachinformationen sind allerdings nicht geeignet, auf derartige Unterschiede im Versorgungsalltag zu schließen. Vielmehr orientiert sich das Dosierungsregime an der klinischen Wirksamkeit im individuellen Fall.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nicht medikamentöse 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.

Die sich aus Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ergebenden unterschiedlichen Spannweiten für Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) und Efmoroctocog alfa (Elocta[®]) sind artefiziell bedingt durch die standardisierten Angaben in den Fachinformationen und nicht geeignet, auf derartige Unterschiede im Versorgungsalltag zu schließen. Vielmehr orientiert sich das Dosierungsregime an der klinischen Wirksamkeit im individuellen Fall.

Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) [I.E.]		Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)		
			FI	inkl. Verwurf	Durchstechflaschen FVIII	FVIII inkl. Verwurf [I.E.]	
						Spanne	MW
Zu bewertendes Arzneimittel							
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) 40 – 50 I.E. / kg KG 2-mal wöchentlich	Erwachsene	104	3.372 – 4.215	3.500 – 4.500	312	364.000 – 468.000	416.000
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) 40 – 50 I.E. / kg KG 2-mal wöchentlich	12 – <18 Jahre	104	2.468 – 3.085	2.500 – 3.500	208 – 312	260.000 – 364.000	312.000
Zweckmäßige Vergleichstherapie:							
Efmoroctocog alfa (ELOCTA®) 25 – 65 I.E. / kg KG alle 3 – 5 Tage	Erwachsene	73 – 122	2.108 – 5.480	2.250 – 5.500	146 – 366	164.250 – 671.000	417.625
Efmoroctocog alfa (ELOCTA®) 25 – 65 I.E. / kg KG alle 3 – 5 Tage	12 – <18 Jahre	73 – 122	1.543 – 4.011	1.750 – 4.250	146 – 366	127.750 – 518.500	323.125
Rekombinante FVIII-Präparate ohne verlängerte Halbwertszeit							
Octocog alfa							
ADVATE® 20 – 40 I.E. / kg KG alle 2 – 3 Tage	Erwachsene	122 – 183	1.686 – 3.372	1.750 – 3.500	244 – 366	213.500 – 640.500	427.000
ADVATE® 20 – 40 I.E. / kg KG alle 2 – 3 Tage	12 – <18 Jahre	122 – 183	1.234 – 2.468	1.250 – 2.500	244 – 366	152.500 – 457.500	305.000
Helixate NexGen® 20 – 40 I.E. / kg KG alle 2 – 3 Tage	Erwachsene	122 – 183	1.686 – 3.372	1.750 – 3.500	244 – 549	213.500 – 640.500	427.000
Helixate NexGen® 20 – 40 I.E. / kg KG alle 2 – 3 Tage	12 – <18 Jahre	122 – 183	1.234 – 2.468	1.250 – 2.500	244 – 366	152.500 – 457.500	305.000
Iblias® 20 – 40 I.E. / kg KG 2 – 3 mal wöchentlich	Erwachsene	104 – 156	1.686 – 3.372	1.750 – 3.500	312	182.000 – 546.000	364.000
Iblias® 20 – 40 I.E. / kg KG 2 – 3 mal wöchentlich	12 – <18 Jahre	104 – 156	1.234 – 2.468	1.250 – 2.500	208 – 312	130.000 – 390.000	260.000

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) [I.E.]		Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)		
			FI	inkl. Verwurf	Durchstechflaschen FVIII	FVIII inkl. Verwurf [I.E.]	
						Spanne	MW
KOGENATE® 20 – 40 I.E. / kg KG alle 2 – 3 Tage	Erwachsene	122 – 183	1.686 – 3.372	1.750 – 3.500	366	213.500 – 640.500	427.000
KOGENATE® 20 – 40 I.E. / kg KG alle 2 – 3 Tage	12 – <18 Jahre	122 – 183	1.234 – 2.468	1.250 – 2.500	244 – 366	152.500 – 457.500	305.000
Kovaltry® 20 – 40 I.E. / kg KG 2 – 3 mal wöchentlich	Erwachsene	104 – 156	1.686 – 3.372	1.750 – 3.500	312	182.000 – 546.000	364.000
Kovaltry® 20 – 40 I.E. / kg KG 2 – 3 mal wöchentlich	12 – <18 Jahre	104 – 156	1.234 – 2.467	1.250 – 2.500	208 – 312	130.000 – 390.000	260.000
Recombinante Antihäemophilie Faktor® 20 – 40 I.E. / kg KG alle 2 – 3 Tage	Erwachsene	122 – 183	1.686 – 3.372	2.000 – 3.500	244 – 732	244.000 – 640.500	442.250
Recombinante Antihäemophilie Faktor® 20 – 40 I.E. / kg KG alle 2 – 3 Tage	12 – <18 Jahre	122 – 183	1.234 – 2.468	1.500 – 2.500	244 – 549	183.000 – 457.500	320.250
Lonoctocog alfa							
Afstyla® 20 – 50 I.E. / kg KG 2 – 3-mal wöchentlich	Erwachsene	104 – 156	1.686 – 4.215	1.750 – 4.250	208 – 468	182.000 – 663.000	422.500
Afstyla® 20 – 50 I.E. / kg KG 2 – 3-mal wöchentlich	12 – <18 Jahre	104 – 156	1.234 – 3.085	1.250 – 3.250	208 – 312	130.000 – 507.000	318.500
Moroctocog alfa							
ReFacto AF® 20 – 40 I.E. / kg KG alle 2 – 3 Tage	Erwachsene	122 – 183	1.686 – 3.372	2.000 – 4.000	366	213.500 – 640.500	427.000
ReFacto AF® 20 – 40 I.E. / kg KG alle 2 – 3 Tage	12 – <18 Jahre	122 – 183	1.234 – 2.468	1.250 – 2.500	244 – 366	152.500 – 457.500	305.000
Simoctocog alfa							

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) [I.E.]		Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)		
			FI	inkl. Verwurf	Durchstechflaschen FVIII	FVIII inkl. Verwurf [I.E.]	
						Spanne	MW
Nuwiq® 20 – 40 I.E. / kg KG alle 2 – 3 Tage	Erwachsene	122 – 183	1.686 – 3.372	1.750 – 3.500	366 – 549	213.500 – 640.500	427.000
Nuwiq® 20 – 40 I.E. / kg KG alle 2 – 3 Tage	12 – <18 Jahre	122 – 183	1.234 – 2.468	1.250 – 2.500	244 – 366	152.500 – 457.500	305.000
Turoctocog alfa							
NovoEight® 20 – 40 I.E. / kg KG alle zwei Tage oder 20 – 50 I.E./ kg KG 3 Mal pro Woche	Erwachsene	156 – 183	1.686 – 4.215	1.750 – 4.250	312 – 468	273.000 – 663.000	468.000
NovoEight® 20 – 40 I.E. / kg KG alle zwei Tage oder 20 – 50 I.E./ kg KG 3 Mal pro Woche	12 – <18 Jahre	156 – 183	1.234 – 3.085	1.250 – 3.250	312	195.000 – 507.000	351.000
Humanplasmatische FVIII-Präparate							
Fanhdi® 20 – 40 I.E. / kg KG alle 2 – 3 Tage	Erwachsene	122 – 183	1.686 – 3.372	1.750 – 3.500	366 – 549	213.500 – 640.500	427.000
Fanhdi® 20 – 40 I.E. / kg KG alle 2 – 3 Tage	12 – <18 Jahre	122 – 183	1.234 – 2.468	1.250 – 2.500	244 – 366	152.500 – 457.500	305.000
FI: Fachinformation; FVIII: Faktor VIII; I.E.: Internationale Einheit Die Angaben in dieser Tabelle betreffen mit FVIII substituionspflichtige Hämophiliepatienten							

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 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).

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie basiert auf den (in Abschnitt 3.3.1) angeführten Angaben zur Behandlungsdauer. Des Weiteren ist für die Kalkulation der angemessenen Dosis von FVIII-Präparaten das Körpergewicht des Patienten heranzuziehen. Als Grundlage für diesen

Parameter wurde das mittlere Körpergewicht eines männlichen „Standardpatienten“ herangezogen. Die mittleren Körpergewichte gemäß Mikrozensus 2013 des Statistischen Bundesamtes lauten (28):

- 84,3 kg für männliche Erwachsene
- 61,7 kg für Jungen zwischen 12 und < 18 Jahren

Das für FVIII-Präparate übliche und von der WHO definierte Verbrauchsmaß ist die Internationale Einheit (I.E.). Eine I.E. entspricht der Aktivität von natürlichem FVIII in einem Volumen von 1 ml menschlichen Plasmas (29).

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs erfolgte generell anhand der minimalen und maximalen Dosierungen an I.E. FVIII pro kg Körpergewicht (KG). Diese werden mit dem mittleren Standardgewicht in der betreffenden Altersgruppe multipliziert, um den Verbrauch an FVIII pro Gabe zu erhalten. Dieser wird auf die verfügbaren Größen der Durchstechflaschen des betreffenden FVIII-Präparats verteilt (i. A. 250 I.E. pro Durchstechflasche bis 3.000 I.E. pro Durchstechflasche), wobei die wirtschaftlichste Stückelung gewählt wird.

Da die benötigte, nach Körpergewicht berechnete Menge an FVIII in den seltensten Fällen identisch mit der Menge an FVIII in den verfügbaren Durchstechflaschen ist, verbliebe nach jeder Gabe ein Rest FVIII in der Durchstechflasche, der sich nicht bis zur nächsten Gabe aufbewahren ließe. Daher entstände bei jeder Behandlung mit FVIII-Präparaten ein geringer Teil an Verwurf. Die hier durchgeführte Berechnung soll es ermöglichen, diesen hypothetischen Verwurf mit einzukalkulieren und den Verbrauch an FVIII-Präparat pro Gabe zu ermitteln. Die Anzahl Durchstechflaschen multipliziert mit der Anzahl Behandlungstage pro Jahr ergibt den theoretischen Verbrauch an Durchstechflaschen FVIII-Präparat pro Jahr.

Der einkalkulierte Verwurf findet sich in der dargestellten Form allerdings nicht in der praktischen Anwendung wieder. Im Regelfall wird – wie bereits unter 3.3.1 erläutert – die Dosierung anhand der verfügbaren Packungsgrößen an die individuellen Bedürfnisse des einzelnen Patienten angepasst und innerhalb der in den jeweiligen Fachinformationen angegebenen Spannen dosiert. D.h., die Dosierung wird entsprechend auf- oder abgerundet. Die behandelnden Ärzte passen also in Abstimmung mit den Patienten die Dosierungsschemata so an, dass es nicht zu Verwurf kommt.

Rechenbeispiel: Zu bewertendes Arzneimittel – Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®])

Die Dosisspanne für Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) beträgt für alle Patienten ab 12 Jahren 40 – 50 I.E. pro kg Körpergewicht (KG) (2, 3). Ein Junge zwischen 12 und < 18 Jahren wiegt im Schnitt 61,7 kg. Die Gesamtdosis Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) pro Gabe beträgt daher zwischen 2.486 I.E. (40 I.E./kg KG) und 3.085 I.E. (50 I.E./kg KG). Diese verteilen sich bei minimaler Dosierung auf 1 Durchstechflasche mit 2.000 I.E. + 1 Durchstechflasche mit 500 I.E. (insgesamt 2.500 I.E.) und bei maximaler Dosierung auf 1 Durchstechflasche mit 2.000 I.E. + 1 Durchstechflasche mit 1.000 I.E. + 1 Durchstechflasche mit 250 I.E. (insgesamt 3.250 I.E.), (siehe Tabelle 3-H).

Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) wird zweimal wöchentlich verabreicht, das heißt 104-mal im Jahr. Die Dosisspanne für einen Jungen zwischen 12 und < 18 Jahren beträgt daher inklusive Verwurf zwischen 260.000 I.E. (2.500 I.E. x 104) und 338.000 I.E. (3.250 I.E. x 104) pro Jahr.

Tabelle 3-H: Verbrauch an Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) pro Gabe und pro Jahr – Anzahl Durchstechflaschen und Verbrauch

Patienten- gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch										Pro Gabe inkl. Verwurf (I.E.)
		Pro Gabe gemäß FI (I.E.)	Durchstechflaschen FVIII pro Gabe							Durch- stech- flaschen pro Jahr		
			3000	2000	1500	1000	500	250	Σ			
Verbrauch an Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)												
Erwachsene	104	3.372,0		1		1	1		3	312	3.500 – 4.500	
		4.215,0		2			1		3			
12 – <18 Jahre	104	2.468,0		1			1		2	208 - 312	2.500 – 3.500	
		3.085,0		1		1	1		3			
FI: Fachinformation; I.E.: Internationale Einheit; Σ: Summe Durchstechflaschen Geschwärzte Felder bezeichnen nicht verfügbare Packungsgrößen Die Angaben in dieser Tabelle betreffen mit FVIII substituionspflichtige Hämophiliepatienten												

Rechenbeispiel: Zweckmäßige Vergleichstherapie – Efmoroctocog alfa (Elocta®)

Die Dosisspanne für Efmoroctocog alfa (Elocta®) beträgt für alle Altersgruppen 25 – 65 I.E pro kg Körpergewicht (KG) gemäß Fachinformation (1). Ein Junge zwischen 12 und < 18 Jahren wiegt im Schnitt 61,7 kg. Die Gesamtdosis Efmoroctocog alfa (Elocta®) pro Gabe beträgt daher zwischen 1.542,5 I.E. (25 I.E./kg KG) und 4.010,5 I.E (65 I.E./kg KG). Diese verteilen sich bei minimaler Dosierung auf 1 Durchstechflasche mit 1.500 I.E. + 1 Durchstechflasche mit 250 I.E (insgesamt 1.750 I.E.) und bei maximaler Dosierung auf 1 Durchstechflasche mit 3.000 I.E. + 1 Durchstechflasche mit 1.000 I.E. + 1 Durchstechflasche mit 250 I.E. (insgesamt 4.250 I.E.), (Tabelle 3-I).

Efmoroctocog alfa (Elocta®) wird alle drei bis fünf Tage verabreicht, das heißt zwischen 73- und 122-mal im Jahr. Die reelle Dosisspanne für einen Jungen zwischen 12 und < 18 Jahren beträgt daher inklusive Verwurf zwischen 127.750 I.E. (1.750 I.E. x 73) und 518.500 I.E. (4.250 I.E. x 122) pro Jahr.

Tabelle 3-I: Verbrauch an Efmoroctocog alfa (Elocta®) pro Gabe und pro Jahr – Anzahl Durchstechflaschen und Verbrauch)

Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch										Pro Gabe inkl. Verwurf (I.E.)	
		Pro Gabe gemäß FI (I.E.)	Verbrauch Durchstechflaschen FVIII								Σ		Durchstech-flaschen pro Jahr
			3000	2000	1500	1000	500	250					
Erwachsene	73 – 122	2.107,5 5.479,5	1	1				1	1	2 3	146 - 366	2.250 – 5.500	
12 – <18 Jahre	73 – 122	1.542,5 4.010,5	1		1		1		1 1	2 3	146 - 366	1.750 – 4.250	

FI: Fachinformation; I.E.: Internationale Einheit; Σ: Summe Durchstechflaschen
Die Angaben in dieser Tabelle betreffen mit FVIII substituierungspflichtige Hämophiliepatienten

Um eine möglichst umfassende Darstellung der Verbräuche von FVIII-Präparaten zu gewährleisten, wurden auch die Jahresdurchschnittsverbräuche von rFVIII- und pdFVIII-Präparaten ohne verlängerte Halbwertszeit berechnet und ebenfalls in Tabelle 3-5 aufgeführt. Da sich die Behandlungsmodi von pdFVIII-Präparaten nur in Ausnahmefällen voneinander unterscheiden, wurde lediglich Fanhdi® als wirtschaftlichster Vertreter dieser Stoffklasse gewählt.

Die Berechnung der Verbräuche für die rFVIII-Präparate und für Fahndi® erfolgte äquivalent zu der Kalkulation von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) und Efmoroctocog alfa (Elocta®).

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

Geben Sie in Tabelle 3-6 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 nicht medikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Siehe Tabelle 3-J	Siehe Tabelle 3-J	Siehe Tabelle 3-J
Siehe Tabelle 3-J	Siehe Tabelle 3-J	Siehe Tabelle 3-J

Die in Tabelle 3-6 geforderte Darstellung nach Kosten pro Packung in Form des Apothekenabgabepreises sowie des Preises nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ist für den Sonderfall der FVIII-Präparate nicht geeignet. Stattdessen wird im vorliegenden Dossier eine Darstellung der Herstellerabgabepreise und Nettokosten nach Wirkstärke vorgenommen, zuzüglich der Kosten pro Internationale Einheit (I.E.), (siehe Tabelle 3-J).

Tabelle 3-J: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, optimierte Darstellung für FVIII-Präparate

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Herstellerabgabepreis in Euro	Nettokosten in Euro	Nettokosten in Euro (pro I.E.)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Adynovi® 500 I.E. PZN: 12571877	585,00	696,15	1,39
Adynovi® 1000 I.E. PZN: 12571883	1.170,00	1.392,30	1,39
Adynovi® 2000 I.E. PZN: 12571908	2.340,00	2.784,60	1,39
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
ELOCTA® 250 I.E. PZN:11328376	235,50	280,25	1,12
ELOCTA® 500 I.E. PZN:11328382	471,00	560,49	1,12
ELOCTA® 1000 I.E. PZN:11328399	942,00	1.120,98	1,12
ELOCTA® 1500 I.E. PZN:11328413	1.413,00	1.681,47	1,12
ELOCTA® 2000 I.E. PZN:11328436	1.884,00	2.241,96	1,12

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Herstellerabgabepreis in Euro	Nettokosten in Euro	Nettokosten in Euro (pro I.E.)
ELOCTA® 3000 I.E. PZN:11328442	2.826,00	3.362,94	1,12
Rekombinante FVIII-Präparate ohne verlängerte Halbwertszeit			
Octocog alfa			
ADVATE® 250 I.E. PZN:4007217	270,00	321,30	1,29
ADVATE® 500 I.E. PZN:4007223	540,00	642,60	1,29
ADVATE® 1000 I.E. PZN:4007246	1.080,00	1.285,20	1,29
ADVATE® 1500 I.E. PZN:4007269	1.620,00	1.927,80	1,29
ADVATE® 2000 I.E. PZN:6789193	2.160,00	2.570,40	1,29
ADVATE® 3000 I.E. PZN:6789201	3.240,00	3.855,60	1,29
Helixate NexGen® 250 I.E. PZN:812175	265,00	315,35	1,26
Helixate NexGen® 500 I.E. PZN:812181	530,00	630,70	1,26
Helixate NexGen® 1000 I.E. PZN:812270	1.060,00	1.261,40	1,26
Helixate NexGen® 2000 I.E. PZN:2498607	2.120,00	2.522,80	1,26
Helixate NexGen® 3000 I.E. PZN:7663270	3.180,00	3.784,20	1,26
Iblias® 250 I.E. PZN:11604379	265,00	315,35	1,26
Iblias® 500 I.E. PZN:11604385	530,00	630,70	1,26
Iblias® 1000 I.E. PZN:11604391	1.060,00	1.261,40	1,26
Iblias® 2000 I.E. PZN:11604416	2.120,00	2.522,80	1,26
Iblias® 3000 I.E. PZN:11604422	3.180,00	3.784,20	1,26
IMMUNATE® 250 I.E. PZN:11128766	207,50	246,93	0,99

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Herstellerabgabepreis in Euro	Nettokosten in Euro	Nettokosten in Euro (pro I.E.)
IMMUNATE® 500 I.E. PZN:11128737	415,00	493,85	0,99
IMMUNATE® 1000 I.E. PZN:11128743	830,00	987,70	0,99
KOGENATE® 250 I.E. PZN:3063917	274,40	326,54	1,31
KOGENATE® 500 I.E. PZN:3063923	548,80	653,07	1,31
KOGENATE® 1000 I.E. PZN:3064118	1.097,60	1.306,14	1,31
KOGENATE® 2000 I.E. PZN:4916457	2.195,20	2.612,29	1,31
KOGENATE® 3000 I.E. PZN:6496976	3.292,80	3.918,43	1,31
Kovaltry® 250 I.E. PZN:11083271	274,40	326,54	1,31
Kovaltry® 500 I.E. PZN:11083302	548,80	653,07	1,31
Kovaltry® 1000 I.E. PZN:11083319	1.097,60	1.306,14	1,31
Kovaltry® 2000 I.E. PZN:11083325	2.195,20	2.612,29	1,31
Kovaltry® 3000 I.E. PZN:11083331	3.292,80	3.918,43	1,31
Recombinant Antihäemophilie Faktor® 500 I.E. PZN:4876373	505,00	600,95	1,20
Recombinant Antihäemophilie Faktor® 1000 I.E. PZN:4876396	1.010,00	1.201,90	1,20
Lonococog alfa			
Afstyla® 250 I.E. PZN:12503522	232,00	276,08	1,10
Afstyla® 500 I.E. PZN:12503539	464,00	552,16	1,10
Afstyla® 1000 I.E. PZN:12503545	928,00	1.104,32	1,10
Afstyla® 1500 I.E. PZN:12503597	1.392,00	1.656,48	1,10

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Herstellerabgabepreis in Euro	Nettokosten in Euro	Nettokosten in Euro (pro I.E.)
Afstyla® 2000 I.E. PZN:12503574	1.856,00	2.208,64	1,10
Afstyla® 3000 I.E. PZN:12503580	2784,00	3.312,96	1,10
Moroctocog alfa			
ReFacto AF® 250 I.E. PZN:7773320	242,50	288,58	1,15
ReFacto AF® 500 I.E. PZN:7773337	485,00	577,15	1,15
ReFacto AF® 1000 I.E. PZN:7773343	970,00	1.154,30	1,15
ReFacto AF® 2000 I.E. PZN:7773366	1.940,00	2.308,60	1,15
ReFacto AF® 3000 I.E. PZN:7773372	2.910,00	3.462,90	1,15
Simoctocog alfa			
NUWIQ® 250 I.E. PZN:10538120	218,75	260,31	1,04
NUWIQ® 500 I.E. PZN:10538137	437,50	520,63	1,04
NUWIQ® 1000 I.E. PZN:10538143	875,00	1.041,25	1,04
NUWIQ® 250 I.E. PZN:10538172	1.750,00	2.082,50	1,04
Turoctocog alfa			
NovoEight® 250 I.E. PZN:10174830	207,50	246,93	0,99
NovoEight® 500 I.E. PZN:10174847	415,00	493,85	0,99
NovoEight® 1000 I.E. PZN:10174853	830,00	987,70	0,99
NovoEight® 1500 I.E. PZN:10174876	1.245,00	1.481,55	0,99
NovoEight® 2000 I.E. PZN:10174882	1.660,00	1.975,40	0,99
NovoEight® 3000 I.E. PZN:10174899	2.490,00	2.963,10	0,99
Humanplasmatische FVIII-Präparate			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Herstellerabgabepreis in Euro	Nettokosten in Euro	Nettokosten in Euro (pro I.E.)
FANHDI® 250 I.E. PZN:739722	207,50	246,93	0,99
FANHDI® 500 I.E. PZN:739739	415,00	493,85	0,99
FANHDI® 1000 I.E. PZN:739745	830,00	987,70	0,99
FANHDI® 1500 I.E. PZN:3178773	1.245,00	1.481,55	0,99

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß § 47 Absatz 1 Satz 2a des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz, AMG) sind FVIII-Präparate nicht an den Vertriebsweg über Apotheken gebunden, sondern können direkt an Krankenhäuser und hämostaseologisch qualifizierte Ärzte abgegeben werden (30). Der Großteil der Ärzte und Krankenhäuser beziehen FVIII-Präparate direkt vom pharmazeutischen Unternehmer und geben diese dann an ihre Patienten ab. Nach § 1 Absatz 3 der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) gilt die AMPreisV nicht für FVIII-Präparate (31), daher müssen pharmazeutische Unternehmer nach § 78 Absatz 3 in Verbindung mit Absatz AMG auch keinen einheitlichen Herstellerabgabepreis sicherstellen (32). Diese regulatorischen Besonderheiten bei der Preisbildung von FVIII-Präparaten führen häufig zu unvollständigen Daten in der Lauer-Taxe.

Die jüngste Spruchpraxis des G-BA zur Bestimmung der Kosten für FVIII-Präparate lautet, diese auf Basis des Herstellerabgabepreises zuzüglich der Mehrwertsteuer zu berechnen (33). Nach dieser Methodik entfällt die in den vorangegangenen Nutzendossiers zu FVIII-Präparaten übliche simulierte Anwendung der AMPreisV. Es werden weder Großhandels- noch Apothekenzuschläge verrechnet, und auch Hersteller- oder Apothekenrabatte werden nicht in die Berechnung einbezogen.

Dieses Prozedere ermöglicht einen Vergleich zwischen den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) und der ZVT Efmoroctocog alfa (Elocta®) gemäß aktueller Spruchpraxis des G-BA. Ergänzend wurden die Preise auch für rekombinante FVIII-Präparate ohne verlängerte Halbwertszeit aufgeführt, um eine vollständige Übersicht zu gewährleisten. Da sich die Behandlungsmodi von pdFVIII-Präparaten nur in Ausnahmefällen voneinander unterscheiden, wurde lediglich Fanhdi® als wirtschaftlichster Vertreter dieser Stoffklasse gewählt.

Alle weiteren Kosten in Form des Herstellerabgabepreises (HAP) wurden der Großen Deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) mit Stand vom 01.05.2018 entnommen (34). Für

Arzneimittel, die in der Lauer-Taxe nicht mit einem HAP gekennzeichnet waren, konnten die GKV-Kosten nicht ermittelt werden.

Es wurden ausschließlich Fertigarzneimittel berücksichtigt, die für den ambulanten Bereich zugelassen sind. Reimporte wurden nicht berücksichtigt.

Rechenweg gemäß aktueller Spruchpraxis des G-BA:

		<i>Beispiel ELOCTA® 1000 I.E.</i>
Herstellerabgabepreis		€942,00
+ Mehrwertsteuer	19 %	+ €178,98
Nettopreis		€1.120,98
<hr/>		
Division durch Packungsgröße (Anzahl I.E.)		€1.120,98 / 1.000
Preis pro I.E.		€1,12

Die Berechnung erfolgte für sämtliche Rechenschritte ohne Rundung. Erst die endgültigen Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte wurden auf zwei Nachkommastellen gerundet.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Adynovi® (Rurioctocog alfa pegol)	FVIII substituionspflichtige Hämophiliepatienten	Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems (FVIII, Gebührenordnungs-Position 32216)	Patientenindividuell und abhängig von der Situation	Patientenindividuell und abhängig von der Situation
Adynovi® (Rurioctocog alfa pegol)	FVIII substituionspflichtige Hämophiliepatienten	Hemmkörperbestimmung (Bethesda-Assay) Gebührenordnungs-Position 32227)	Patientenindividuell und abhängig von der Situation	Patientenindividuell und abhängig von der Situation
Elocta® (Efmoroctocog alfa)	FVIII substituionspflichtige Hämophiliepatienten	Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems (FVIII, Gebührenordnungs-Position 32216)	Patientenindividuell und abhängig von der Situation	Patientenindividuell und abhängig von der Situation
Elocta® (Efmoroctocog alfa)	FVIII substituionspflichtige Hämophiliepatienten	Hemmkörperbestimmung (Bethesda-Assay) Gebührenordnungs-Position 32227)	Patientenindividuell und abhängig von der Situation	Patientenindividuell und abhängig von der Situation

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A mittels FVIII-Präparaten sollte die Menge an FVIII im Plasma in angemessenen Abständen bestimmt werden, um die Dosis des Wirkstoffs und die Häufigkeit wiederholter Gaben optimal angleichen zu können (1-3). Die Reaktion auf die Injektion mit FVIII ist von Mensch zu Mensch verschieden, was sich in unterschiedlichen Halbwertszeiten und Wiederfindungsraten niederschlägt. Auch kann bei über- oder untergewichtigen Patienten eine Dosisadjustierung notwendig sein. Insbesondere bei schwerwiegenden chirurgischen Eingriffen ist eine präzise Kontrolle der Substitutionstherapie anhand von Koagulationsanalysen unumgänglich.

Gemäß der Fachinformation von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) ist das Auftreten neutralisierender Antikörper gegen FVIII eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von

Patienten mit Hämophilie A (1-3). Dabei handelt es sich normalerweise um IgG-Immunglobuline, welche die koagulationsfördernde Aktivität von FVIII-Präparaten inhibieren. Daher sollten alle Patienten, die mit FVIII-Präparaten behandelt werden, auf die Bildung von Inhibitoren hin überwacht werden, sofern die erwarteten Werte von FVIII-Aktivität im Plasma nicht erreicht werden oder falls sich Blutungen mit den angemessenen Dosierungen nicht kontrollieren lassen. Die Bestimmung etwaiger Hemmkörper gegenüber FVIII erfolgt anhand des Bethesda-Assays. Die Häufigkeit der Testung ist von den genannten klinischen Faktoren abhängig und unterscheidet sich nicht zwischen den eingesetzten FVIII-Präparaten. Es gibt in dieser Hinsicht keinen Unterschied zwischen Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) und der ZVT Efmorococog alfa (Elocta[®]). Somit ergeben sich aus der Notwendigkeit der Bestimmung etwaiger Hemmkörper keine zusätzlichen Kosten für Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) im Vergleich zur ZVT.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 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 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems (FVIII, Gebührenordnungs-Position 32216)	24,30
Hemmkörperbestimmung (BethesdaAssay) Gebührenordnungs-Position 32227)	20,70

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

Die Angaben in Tabelle 3-8 entstammen dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab mit Stand vom Januar 2018 (35). Die Bestimmung von FVIII im Plasma erfolgt über die Gebührenordnungs-Position 32216 (Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems) und wird mit 24,30 € vergütet. Die Quantifizierung der Inhibitoren gegen FVIII erfolgt über die Gebührenordnungs-Position 32227 (Hemmkörperbestimmung (BethesdaAssay)) und wird mit 20,70 € vergütet.

Geben Sie in Tabelle 3-9 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 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (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 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Adynovi® (Rurioctocog alfa pegol)	FVIII substituionspflichtige Hämophiliepatienten	Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems (FVIII, Gebührenordnungs-Position 32216)	Patientenindividuell und abhängig von der Situation	Patientenindividuell und abhängig von der Situation
Elocta® (Efmoroctocog alfa)	FVIII substituionspflichtige Hämophiliepatienten	Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems (FVIII, Gebührenordnungs-Position 32216)	Patientenindividuell und abhängig von der Situation	Patientenindividuell und abhängig von der Situation

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.50, Tabelle 3-2) 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.

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ¹	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ¹
Zu bewertendes Arzneimittel			
Rurioctocog alfa pegolum (Adynovi®)	Erwachsene	506.797,20 - 651.596,40	1.340.985.391,20 - 1.937.196.097,20
Rurioctocog alfa pegolum (Adynovi®)	12 – <18 Jahre	361.998,00 - 506.797,20	70.951.608,00 - 112.002.181,20
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Efmoroctocog alfa (ELOCTA®)	Erwachsene	184.120,97 - 752.177,58	487.192.765,50 - 2.236.263.843,00
Efmoroctocog alfa (ELOCTA®)	12 – <18 Jahre	143.205,20 - 581.228,13	28.068.719,00 - 128.453.708,50
Die Angaben in dieser Tabelle betreffen mit FVIII substitutionspflichtige Hämophiliepatienten 1: Abweichungen ggü. den Werten der zugrunde liegenden Tabellen sind rundungsbedingt			

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgte auf Grundlage der Verbrauchsspanne an I.E. inkl. Verwurf pro Patient pro Jahr, getrennt nach Alterskategorie. Die Jahrestherapiekosten pro Patient ergeben sich als Produkt aus dem Preis pro I.E. und der Verbrauchsspanne pro Jahr. Die Kosten pro I.E. sind unabhängig von der Packungsgröße (siehe Tabelle 3-10).

Die hier durchgeführte Berechnung der Jahrestherapiekosten entspricht der bisherigen Spruchpraxis des G-BA. Wie bereits erwähnt, ist davon auszugehen, dass die tatsächlichen Kosten in vielen Fällen geringer sind, weil es einerseits nicht zu Verwurf kommt und andererseits die mittleren Verbräuche, wie sie aus Studien bekannt sind, zwar innerhalb der o.g. Spanne liegen, aber geringer sind.

Die Jahreskosten insgesamt verstehen sich als Produkt der Patientenzahl innerhalb der jeweiligen Altersklasse und dem unteren bzw. oberen Wert für den Jahresverbrauch pro Patient. Die Patientenzahlen pro Altersklasse werden als Spanne angegeben, entsprechend ergibt sich auch eine Spanne für die Jahrestherapiekosten pro Altersklasse.

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.

Kontraindikationen und Therapieabbrüche

Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) ist zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A ab einem Alter von 12 Jahren (2, 3) zugelassen. Medizinische Gründe dafür, von einer Behandlung mit Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) abzusehen, bestehen lediglich bei Kontraindikationen.

Die Gabe von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) ist kontraindiziert, sofern eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff, gegen das Ausgangsmolekül Octocog alfa oder gegenüber einem seiner Bestandteile vorliegt (2, 3). Eine Kontraindikation besteht zudem bei einer bekannten Allergie gegen Maus- oder Hamsterprotein. Neben den genannten Kontraindikationen gibt es keine Gründe, die gegen eine Behandlung mit Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) sprechen.

Es liegen keine belastbaren Daten zur Rate an Therapieabbrüchen vor (siehe Modul 4).

Patientenpräferenzen

Die meisten FVIII-Präparate müssen alle zwei bis drei Tage verabreicht werden (siehe Abschnitt 3.3.2). Bei Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) handelt es sich jedoch um einen Wirkstoff mit einer um 1,4- bis 1,5-fach verlängerten Halbwertszeit gegenüber FVIII-Präparaten mit Standardhalbwertszeit (siehe Abschnitt 3.1.2). Diese pharmakokinetische Optimierung schlägt sich in einer deutlich geringeren Dosierungsfrequenz nieder: Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) muss nur zweimal pro Woche (alle drei bis vier Tage) injiziert werden. Dies kommt einer bedeutsamen Erleichterung für den Patienten gleich und führt zu einer besseren Lebensqualität sowie einer störungsfreieren Teilhabe am sozialen Leben. Daher ist davon auszugehen, dass Patienten mit Hämophilie A häufiger auf Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) zurückgreifen werden als auf FVIII-Präparate mit Standardhalbwertszeit.

Wie bereits in Abschnitt 3.2.2 beschrieben, ermöglicht der Einsatz des Medizinprodukts myPKFiT® zusammen mit Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) eine unkomplizierte Möglichkeit der personalisierten prophylaktischen Therapie. Statt der konventionellen, 11-maligen Messung des FVIII-Gehalts im Blutplasma zur Ermittlung der individuellen pharmakokinetischen Parameter gestattet der Einsatz von myPKFiT® eine ebenso zuverlässige Bestimmung mit nur zwei Messwerten. Diese pharmakokinetischen Parameter können in eine spezielle Patienten-App eingespielt werden, die den Patienten mit Hilfe eines digitalen Tagebuchs über seinen aktuellen Faktor VIII-Spiegel in Form eines Batteriesymbols informiert.

Dies erleichtert die individuelle Aktivitätenplanung unter maximaler Verminderung des Blutungsrisikos.

Die grafische Auswertung und Visualisierung des pharmakokinetischen FVIII-Profil (PK-Profil) ermöglicht es auch dem behandelnden Arzt, seinen Patienten besser in die Therapie einzubinden und über die Gründe für Veränderungen des Dosisregimes zu informieren. Vor allem bei wechselnden Lebensgewohnheiten, wie erhöhter körperlicher Aktivität, kann sich das PK-Profil verändern und eine Anpassung der FVIII-Dosis erforderlich sein. myPKFiT[®] kann das Verständnis des Patienten über seine Erkrankung verbessern und damit die Therapieadhärenz optimieren (36). Auch diese Option spricht dafür, dass sich sowohl Ärzte als auch Patienten womöglich gegen den weiteren Gebrauch von FVIII-Präparaten mit Standardhalbwertszeit entscheiden und auf Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) umsteigen werden. Unter den FVIII-Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit lässt sich myPKFiT[®] ausschließlich mit Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) verwenden.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Efmoroctocog alfa (Elocta[®]) ist myPKFiT[®] nicht validiert, sodass diese Möglichkeit einer unkomplizierten Personalisierung der FVIII-Therapie nicht besteht.

Des Weiteren handelt es sich bei Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) um eine Weiterentwicklung von Advate[®], einem gut etablierten, rekombinanten FVIII-Präparat mit einem ausgezeichneten, validierten Sicherheitsprofil (37, 38). Aus diesen Gründen ist von einer hohen Patientenpräferenz zugunsten von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) auszugehen.

Die Ausführungen zu den Versorgungsanteilen von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) basieren auf rationalen und naheliegenden Schlussfolgerungen, es handelt sich aber dennoch lediglich um Hypothesen. Eine belastbare, quantitative Schätzung der Versorgungsanteile ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung ohne Daten aus der klinischen Praxis noch nicht möglich.

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

Aufgrund der Vielzahl von Einflussfaktoren auf den zukünftigen Einsatz der vorhandenen Therapieoptionen ist eine belastbare Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile derzeit nicht möglich. Der tatsächliche Einsatz von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) bei Patienten mit Hämophilie A wird sich erst in den nächsten Jahren auf Basis von Verwaltungsdaten beschreiben lassen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) aufgrund der gezeigten vorteilhaften Produkteigenschaften von Patienten gegenüber anderen FVIII-Präparaten präferiert wird. Wesentliche Änderungen gegenüber den im Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben sich daraus nicht.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die

über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Sämtliche Angaben zur Behandlungsdauer, zum Behandlungsmodus und dem Verbrauch der einzelnen FVIII-Präparate wurden den jeweiligen aktuellen Fachinformationen entnommen. Diese wurden von der Internetseite des Fachinfo-Service Fachinformationsverzeichnis Deutschland (www.fachinfo.de) heruntergeladen. Die Werte, die zur Berechnung der Jahrestherapiekosten benötigt wurden, waren das Dosisregime der einzelnen FVIII-Präparate in Form der Dosisfrequenz und der Dosishöhe in I.E. pro kg KG. Diese Parameter wurden in den Fachinformationen ggf. nach Altersgruppen getrennt angegeben und extrahiert.

Die Schätzung des Verbrauchs an Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) sowie Efmoroctocog alfa (Elocta[®]) erfolgte auf Basis der Publikationen und klinischen Studienberichte zu den Zulassungsstudien der jeweiligen Wirkstoffe. Die Zulassungsstudien für das zu bewertende Arzneimittel Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) wurden im Rahmen der Informationsbeschaffung in Modul 4 identifiziert. Die Zulassungsstudie für die zweckmäßige Vergleichstherapie Efmoroctocog alfa (Elocta[®]) wurde dem European Public Assessment Report (EPAR) des Präparats entnommen (39). Die Publikationen zu der Zulassungsstudie wurden anhand des Registereintrages derselben aus Clinicaltrials.gov identifiziert (40).

Die mittleren Körpergewichte für die relevanten Altersgruppen wurden aus den Daten des Mikrozensus 2013 berechnet. Diese Daten lassen sich über das Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes abrufen (<http://www.gbe-bund.de>).

Den Preisberechnungen in Abschnitt 3.3.4 liegt eine Abfrage der Lauer-Taxe vom 01.05.2018 zugrunde (<https://www.lauer-fischer.de>). Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden gemäß der Sprechpraxis der aktuellsten Nutzenbewertung durch den G-BA im Indikationsgebiet Hämophilie A berechnet. Diese wurde auf der Internetpräsenz des G-BA identifiziert (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>).

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) sowie Efmorococog alfa (Elocta®) entnommen. Die Preise für die zusätzlichen GKV-Leistungen wurden über die Online-Version des einheitlichen Bewertungsmaßstabes der kassenärztlichen Bundesvereinigung ermittelt (<http://www.kbv.de/html/online-ebm.php>).

Die Annahmen zu den Versorgungsanteilen von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) basieren auf den Angaben der Fachinformation sowie auf bereits ausgearbeiteten Informationen in den Abschnitten 3.1 und 3.2. Angaben zum Herstellungsprozess des zu bewertenden Arzneimittels stammen von Baxalta/Shire.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Biogen. Fachinformation. Elocta 250/500/750/1000/1500/2000/3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Maidenhead/Berkshire, UK: Biogen Idec Ltd.; 2016 [cited 2017 Feb 16]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003964/WC500198642.pdf.
2. Shire. Fachinformation. Adynovi 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Wien, Österreich: Baxalta Innovations GmbH; Stand: Feb. 2018.
3. Shire. Fachinformation. Adynovi 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E., 2000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Wien, Österreich: Baxalta Innovations GmbH; Stand: Feb 2018.
4. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2013;19(1):e1-47.
5. CSL Behring. Fachinformation. AFSTYLA 250 I.E. / 500 I.E. / 1000 I.E. / 1500 I.E. / 2000 I.E. / 2500 I.E. / 3000 I.E. Marburg: CSL Behring GmbH; Stand: Jan 2017.
6. Octapharma. Fachinformation. Nuwiq 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Stockholm, Schweden: Octapharma AB; Stand: Nov 2015.
7. Novo Nordisk. Fachinformation. NovoEight®. Bagsværd, DK: Novo Nordisk A/S; Stand: Jun 2015.
8. Pfizer. Fachinformation. ReFacto AF® 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E./ 2000 I.E./ 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze. Sandwich/Kent, UK: Pfizer Limited; Stand: Jul 2016.
9. Baxalta. Fachinformation. ADVATE 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E./ 1500 I.E./2000 I.E./ 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Wien, Österreich: Baxter AG; Stand: Mai 2015.

10. Baxalta. Fachinformation. Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Unterschleißheim: Baxalta Deutschland GmbH; Stand: Jul 2016.
11. Bayer. Fachinformation. KOGENATE Bayer 250 / 500 / 1000 / 2000 / 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Berlin: Bayer Pharma AG; Stand: Sep 2016.
12. Bayer. Fachinformation. Helixate® NexGen 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Berlin: Bayer Pharma AG; Stand: Feb 2014.
13. CSL Behring. Fachinformation. Beriate® 250/500/1000/2000. Marburg: CSL Behring GmbH; Stand: Jun 2016.
14. Octapharma. Fachinformation. Octanate 250/500/1000. Langenfeld: Octapharma GmbH; Stand: Sep 2015.
15. Intersero. Fachinformation. Faktor VIII SDH Intersero. Walluf: Intersero GmbH; Stand: Okt 2016.
16. Biotest. Fachinformation. Haemoctin® SDH 250/500/1000. Dreieich: Biotest Pharma GmbH; Stand: Sep 2016.
17. Baxter. Fachinformation. IMMUNATE STIM plus 250I.E./500 I.E./1000 I.E. Immuno Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Unterschleißheim: Baxter Deutschland GmbH; Stand: Jul 2012.
18. Octapharma. Fachinformation. Wilate 500/1000. Langenfeld: Octapharma GmbH; Stand: Jun 2015.
19. Grifols. Fachinformation. Fanhdi® 250 I. E./500 I. E./1000 I. E./1500 I. E. Frankfurt: Grifols Deutschland GmbH; Stand: Okt 2014.
20. CSL Behring. Fachinformation. Haemate® P 250/500/1000. Marburg: CSL Behring GmbH; Stand: Okt 2016.
21. Bio Products Laboratory. Fachinformation. Optivate® 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Humaner Blutgerinnungsfaktor VIII. Elstree/Herfordshire, UK: Bio Products Laboratory Limited; Stand: Jun 2012.
22. Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. Hemophilia and von Willebrand's disease: 2. Management. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 1995;153(2):147-57.
23. Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, Bevan DH, Mant T, Shima M, et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. Blood. 2015;126(9):1078-85.
24. Schwartz EL, Xiong Y, Epstein JD, Hafemann A, Valentino LA. Utilization predictability for BAX 855 vs. BIIB031: a descriptive comparison from pivotal trials. PO231-TUE. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2015;13(Suppl. 2):591-2.
25. Stasyshyn O, Gruppo R, Konkle BA, Wynn TT, Manco-Johnson MJ, Chowdary P, et al., editors. An Evaluation of the Switch from Standard Factor VIII Prophylaxis to Prophylaxis With an Extended Half-Life, Pegylated, Full-length Recombinant Factor VIII (BAX 855). National Hemophilia Foundation (NHF) 67th Annual Meeting; 2015 Aug. 13-15; Dallas, Texas.
26. Dunn AL, Ahuja SP, Mullins ES. Real-world experience with use of Antihemophilic Factor (Recombinant), PEGylated for prophylaxis in severe haemophilia A. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2018.

27. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood*. 2014;123(3):317-25.
28. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung und Erwerbstätigkeit: Bevölkerung mit Migrationshintergrund – Ergebnisse des Mikrozensus 2013. Fachserie 1 Reihe 2.2. Erschienen 14. November 2014, korrigiert 21. März 2017 (Tabelle 11+13) 2017 [cited 2017 May 29]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/MigrationIntegration/Migrationshintergrund2010220137004.pdf?blob=publicationFile>.
29. World Health Organization. Value Assignment of the Proposed 6th International Standard for Blood Coagulation Factor VIII and von Willebrand Factor in Plasma, Human (07/316). Expert Committee on Biological Standardization 2009 [cited 2017 Mar 27]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70138/1/WHO_BS_09.2116_eng.pdf.
30. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz AMG) § 47 Vertriebsweg, (24.08.1976,neugefasst durch Bek. v. 12.12.2005, zuletzt geändert durch Art. 45 G v. 29.3.2017).
31. Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV), (14.11.1980, zuletzt geändert durch Art. 2b G v. 27.3.2014).
32. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz AMG) § 78 Preise (24.08.1976,neugefasst durch Bek. v. 12.12.2005, zuletzt geändert durch Art. 45 G v. 29.3.2017).
33. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Efmoroctocog alfa vom 16. Juni 2016 [cited 2017 May 29]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3824/2016-06-16_AM-RL-XII_Efmoroctocog-alfa_D-195_TrG.pdf.
34. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe. Stand 01.05.2018. Datenbankabfrage 08.05.2018.
35. KBV. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Berlin: Kassenärztliche Bundesvereinigung; Stand: 1. Quartal 2018.
36. Geraghty S, Dunkley T, Harrington C, Lindvall K, Maahs J, Sek J. Practice patterns in haemophilia A therapy - global progress towards optimal care. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2006 J;12(1):75-81.
37. Turecek PL, Bossard MJ, Graninger M, Gritsch H, Hollriegl W, Kaliwoda M, et al. BAX 855, a PEGylated rFVIII product with prolonged half-life. Development, functional and structural characterisation. *Hamostaseologie*. 2012;32 Suppl 1:S29-38.
38. Iorio A, Marcucci M, Cheng J, Oldenburg J, Schoenig-Diesing C, Matovinovic E, et al. Patient data meta-analysis of Post-Authorization Safety Surveillance (PASS) studies of haemophilia A patients treated with rAHF-PFM. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2014;20(6):777-83.
39. EMA. Assessment Report. Elocta. International non-proprietary name: efmoroctocog alfa. London: European Medicines Agency; 2015 [cited 2017 Mar 27]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003964/WC500198644.pdf.
40. Biogen. Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII Fc) in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia A. NCT01181128. Last update 2015 June 4 [cited 2017 May 29]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01181128>.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Qualifikationen von Ärzten und Ärztinnen/Diagnostik

Laut Fachinformation von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) soll die Behandlung unter Überwachung eines Arztes erfolgen, der mit der Behandlung von Hämophilie vertraut ist (1).

Zuvor unbehandelte Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) bei zuvor unbehandelten Patienten ist noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (1, 2).

Behandlungsdauer, Infrastruktur, Notfallmaßnahmen

Die Fachinformation von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) enthält keine Angaben zu Anforderungen hinsichtlich Behandlungsdauer, Infrastruktur oder Notfallmaßnahmen (1, 2).

Überwachungsmaßnahmen

Während der Behandlung wird zur Festlegung der zu verabreichenden Dosis und der Häufigkeit der Infusionen eine geeignete Bestimmung der Faktor VIII-Spiegel empfohlen. Die Reaktionen einzelner Patienten auf FVIII können unterschiedlich sein und zu verschiedenen Halbwertszeiten und Recovery-Werten führen. Die nach Körpergewicht berechnete Dosis muss möglicherweise bei untergewichtigen oder übergewichtigen Patienten angepasst werden. Insbesondere bei größeren operativen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der Substitutionstherapie durch eine Gerinnungsanalyse (FVIII-Aktivität im Plasma) unerlässlich.

Eine Feldstudie hat ergeben, dass FVIII-Spiegel im Plasma entweder mithilfe eines chromogenen Tests oder eines Einstufen-Gerinnungstests, die zur Routine in klinischen Labors gehören, bestimmt werden können (1, 2).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Im Zusammenhang mit Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) sind allergische Überempfindlichkeitsreaktionen möglich. Das Arzneimittel enthält Spuren von Maus- und Hamsterproteinen. Wenn Symptome von Überempfindlichkeit auftreten, sollten Patienten angewiesen werden, die Anwendung des Arzneimittels sofort abzubrechen und ihren Arzt aufzusuchen. Patienten sollten entsprechend unterwiesen werden, um die ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion wie Quaddeln, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Giemen, Hypotonie und Anaphylaxie zu erkennen.

Im Falle eines anaphylaktischen Schocks ist eine Schocktherapie nach aktuellem medizinischem Standard durchzuführen.

Inhibitoren

Die Bildung neutralisierender Antikörper (Inhibitoren) gegen FVIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Inhibitoren sind stets gegen die prokoagulatorische Aktivität von FVIII gerichtete IgG Immunglobuline, die in Bethesda Einheiten (B.E.) pro ml Plasma mittels eines modifizierten Assays quantifiziert werden. Das Risiko, Inhibitoren zu entwickeln, korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung sowie der Exposition gegenüber dem FVIII, wobei dieses Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. In seltenen Fällen können sich Inhibitoren nach den ersten 100 Expositionstagen bilden.

Bei zuvor behandelten Patienten (PTPs) mit mehr als 100 Expositionstagen und anamnestisch bekannter Inhibitorentwicklung wurde, nach Umstellung von einem rekombinanten FVIII-Produkt auf ein anderes, das Wiederauftreten von (niedrigtitrigen) Inhibitoren beobachtet. Daher wird empfohlen, alle Patienten nach jeder Umstellung auf ein anderes Produkt sorgfältig auf die Inzidenz von Inhibitoren zu testen.

Die klinische Relevanz der Inhibitorentwicklung ist abhängig vom Titer des Inhibitors, wobei niedrigtitrige Inhibitoren, die nur vorübergehend vorhanden sind oder dauerhaft niedrigtitrig bleiben, ein geringeres Risiko eines ungenügenden klinischen Ansprechens aufweisen als solche mit hohem Titer.

Ganz allgemein sollten alle Patienten, die mit Blutgerinnungsfaktor VIII behandelt wurden, sorgfältig mittels klinischer Befunde und mit geeigneten Labortests hinsichtlich der Entwicklung von Inhibitoren überwacht werden. Wenn der erwartete FVIII-Spiegel nicht erreicht wird oder die Blutung nicht durch die Verabreichung einer geeigneten Dosis gestillt werden kann, sollte der Patient auf FVIII-Hemmkörper hin untersucht werden. Bei Patienten mit hohen Inhibitorspiegeln kann die FVIII-Therapie unwirksam sein, und es müssen andere Therapiemöglichkeiten in Betracht gezogen werden. Die Behandlung solcher Patienten sollte durch Ärzte erfolgen, die Erfahrung mit Hämophilie und mit Inhibitoren gegen FVIII haben.

Immuntoleranz-Induktion (ITI)

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) zur ITI vor.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren kann eine Substitutionstherapie mit FVIII das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.

Katheterbedingte Komplikationen bei der Behandlung

Wenn ein zentralvenöser Zugang (ZVK) erforderlich sein sollte, ist auf Komplikationen wie lokale Infektionen, Bakteriämie und Katheterthrombose zu achten.

Hinweis zu den sonstigen Bestandteilen

Nach der Rekonstitution enthält dieses Arzneimittel 0,45 mmol (10 mg) Natrium pro Durchstechflasche. Dies sollte bei Patienten mit einer natriumkontrollierten Diät berücksichtigt werden.

Name und Chargenbezeichnung des Arzneimittels

Es wird dringend empfohlen, jede Verabreichung von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) zusammen mit dem Namen und der Chargennummer des Arzneimittels zu dokumentieren, um die Verbindung zwischen Patient und Charge herstellen zu können.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten sowohl für Erwachsene als auch für Kinder.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es sind keine Wechselwirkungen von Arzneimitteln, die Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen (rDNA) enthalten, mit anderen Arzneimitteln bekannt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Mit FVIII wurden keine tierexperimentellen Reproduktionsstudien durchgeführt. Bedingt durch das seltene Auftreten von Hämophilie A bei Frauen liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von FVIII während Schwangerschaft und Stillzeit vor. Daher sollte FVIII während der Schwangerschaft und der Stillzeit nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (1, 2).

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

nicht zutreffend

3.4.2 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.

Das Arzneimittel ist verschreibungspflichtig (3).

Folgende „Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen“ sind in Anhang IIC genannt (3):

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

nicht zutreffend

3.4.3 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 genannt (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).

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Um die potenziellen Wirkung einer PEG-Akkumulation im Plexus chorioideus des Gehirns und anderen Geweben/Organen zu untersuchen, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung durchführen und die Ergebnisse gemäß dem vereinbarten Protokoll einreichen.	Q1-2029

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

Nicht zutreffend

3.4.4 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.

Für die Zulassung wurde bei der EMA die Version 1.5 des RMP eingereicht.

Der EPAR vom 9. November 2017 enthält im Abschnitt 2.7 die nachfolgend dargestellten Angaben zum RMP (4):

Sicherheitsbedenken

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken entspr. Tabelle 41 des EPAR

Wichtige identifizierte Risiken	Hemmkörperbildung
	Überempfindlichkeitsreaktionen
Wichtige potenzielle Risiken	Thromboembolische Ereignisse
	Potenzielle Langzeiteffekte einer PEG-Akkumulation im Plexus choroideus des Hirns und anderen Geweben bzw. Organen (inkl. im Falle von Off-Label-Anwendung bei Kindern, die jünger als 12 Jahre alt sind)
	Anti-PEG-FVIII-Antikörper
	Überdosierung (Thrombose) beim Wechsel von einem anderen FVIII-Produkt zu Adynovi oder Unterdosierung (fehlende Wirkung/Blutung) beim Wechsel von einem anderen FVIII-Produkt zu Adynovi
Fehlende Information	Anwendung bei Patienten ≥ 65 Jahre
	Anwendung bei PUP
	Anwendung von Adynovi zur ITI
	Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit
FVIII = Faktor VIII; ITI = Immuntoleranzinduktion; PEG = Polyethylenglykol, pegyliert; PUP = bisher unbehandelte Patienten	

Pharmakovigilanzplan

Laufende und geplante zusätzliche Studien bzw. Maßnahmen zur Pharmakovigilanz entspr. Tabelle 42 des EPAR

Typ der Studie/Aktivität, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Betroffene Sicherheitsbedenken	Status (begonnen, geplant)	Erwarteter Zeitpunkt für die Vorlage von Zwischen- oder finalen Berichten (geplant oder tatsächlich)
Continuation study 261302/ Kategorie 3	Untersuchung der Sicherheit von Adynovi basierend auf der Inzidenz der Entwicklung inhibitorischer FVIII-Antikörper und Untersuchung der Wirksamkeit von Adynovi basierend auf der annualisierten Blutungsrate (ABR) von spontanen Blutungen	<ul style="list-style-type: none"> - Hemmkörperbildung - Überempfindlichkeitsreaktionen - Keine klinischen Daten zur Anwendung bei Patienten ≥ 65 Jahren 	Laufend	Finaler CSR: Q4 2018
Paediatric PUP study 261203/ Kategorie 3	<p>Ziel der Studie ist es, die Sicherheit, Immunogenität und hämostatische Wirksamkeit von pegyliertem rekombinanten FVIII (BAX 855) zu untersuchen bei PUP < 6 Jahren mit schwerer Hämophilie A (Ausgangsspiegel FVIII < 1%) < 3 ED von ADVATE, BAX 855 oder FFP.</p> <p>Das primäre Ziel der Studie ist die Untersuchung der Sicherheit inkl. der Immunogenität von BAX 855 basierend auf der Inzidenz der Hemmkörperentwicklung ($\geq 0,6$ BU/ml unter Verwendung der Nijmegen-Modifikation des Bethesda-Assays).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Hemmkörperbildung - Überempfindlichkeitsreaktionen - Keine klinischen Daten zur Anwendung bei PUP 	Laufend	Finaler CSR: Q2 2021
PK guided dosing study 261303/ Kategorie 3	Primäres Ziel ist der Vergleich von zwei prophylaktischen Dosierungsregimen von Adynovi mit zwei verschiedenen angestrebten FVIII-Talspiegeln. Es sollen die Anteile von Patienten verglichen werden mit einer Gesamt-ABR von 0 innerhalb der zweiten 6-Monatsperiode der Studie.	<ul style="list-style-type: none"> - Hemmkörperbildung - Überempfindlichkeitsreaktionen 	Laufend	Finaler CSR erwartet: Oktober 2018

Typ der Studie/Aktivität, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Betroffene Sicherheitsbedenken	Status (begonnen, geplant)	Erwarteter Zeitpunkt für die Vorlage von Zwischen- oder finalen Berichten (geplant oder tatsächlich)
Vorgeschlagene PASS/ Kategorie 1	Sicherheit von Adynovi während der Langzeit-Routineanwendung bei bereits vorbehandelten Patienten	- Potenzielle Effekte auf PEG-Akkumulation im Plexus choroideus des Hirns und anderen Geweben/Organen - Thromboembolische Ereignisse - FVIII-Inhibitoren - Allergische/Überempfindlichkeitsreaktionen	Geplant	Vorlage des Protokolls: Q4 2018 Vorlage der Studienergebnisse: Q1 2029
ABR = annualisierte Blutungsrate; BU = Bethesda-Einheiten; CSR = Clinical Study Report; ED = Einzeldosis; FFP = Gefrorenes Frischplasma; FVIII = Faktor VIII; PASS = Post-Authorisation Safety Study; PUP = bisher unbehandelte Patienten;				

Maßnahmen zur Risikominimierung

Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung entspr. Tabelle 43 des EPAR

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Hemmkörperbildung einschließlich fehlende Wirkung des Arzneimittels	Wird in Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) der Fachinformation diskutiert. Wird in Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation diskutiert.	Keine
Überempfindlichkeitsreaktionen	Wird in Abschnitt 4.3 (Gegenanzeigen) der Fachinformation diskutiert. Wird in Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) der Fachinformation diskutiert. Wird in Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation diskutiert.	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Thromboembolische Ereignisse	Nicht anwendbar	Keine
Potenzielle Langzeitwirkungen einer PEG-Akkumulation im Plaexus choroideus des Hirns und anderer Gewebe/Organe (einschließlich von Kindern im Alter unter 12 Jahren im Falle einer Off-Label-Anwendung)	Wird in Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit) der Fachinformation diskutiert.	Keine
Anti-PEG-FVIII-Antikörper	Nicht anwendbar	Keine
Überdosierung (Thrombose) beim Wechsel von einem anderen FVIII-Produkt zu Adynovi oder Unterdosierung (fehlende Wirkung/Blutung) beim Wechsel von einem anderen FVIII-Produkt zu Adynovi	Nicht anwendbar	Keine
Anwendung bei Patienten > 65 Jahren	Wird in Abschnitt 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften) der Fachinformation diskutiert.	Keine
Anwendung bei PUP	Wird in Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) der Fachinformation diskutiert.	Keine
Anwendung von Adynovi zur ITI	Wird in Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) der Fachinformation diskutiert.	Keine
Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit	Wird in Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) der Fachinformation diskutiert.	Keine
FVIII = Faktor VIII; ITI = Immuntoleranzinduktion; PEG = Polyethylenglykol, pegyliert; PUP = bisher unbehandelte Patienten;		

Umsetzung der Maßnahmen durch Shire

Die im Rahmen des RMP als Routinemaßnahmen zur Risikominimierung konkret vorgesehenen Formulierungen wurden vollständig in die aktuellen Fachinformationen (1, 2) und Gebrauchsinformationen (5, 6) übernommen.

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.

Es gibt zum Zeitpunkt der Dossiererstellung keine von der Fachinformation oder dem Risk-Management-Plan abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

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

nicht zutreffend

3.4.6 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.

Für die Informationsbeschaffung wurden Quellen des pharmazeutischen Unternehmers aus dem zentralen Zulassungsverfahren herangezogen, insbesondere die Fachinformation (1, 2) sowie der European Public Assessment Report (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. Shire. Fachinformation. Adynovi 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E., 2000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Wien, Österreich: Baxalta Innovations GmbH; Stand: Feb 2018.
2. Shire. Fachinformation. Adynovi 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Wien, Österreich: Baxalta Innovations GmbH; Stand: Feb. 2018.
3. EMA. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. ADYNOVI 250 I.E./5ml, 500 I.E./5ml, 1000 I.E./5ml, 2000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer

Injektionslösung 2017 [cited 2018 Mar 12]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180108139593/anx_139593_de.pdf.

4. EMA. Assessment Report. Adynovi. International non-proprietary name: ruriococog alfa pegol. London: European Medicines Agency; 2017 [cited 2018 Mar 12]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004195/WC500243897.pdf.

5. Baxalta. Gebrauchsinformation: Information für Anwender. ADYNOVY 250 I.E./2ml, 500 I.E./2ml, 1000 I.E./2ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Stand: Dez. 2017 [cited 2018 Mar 12]. Available from: <https://www.shire.de/-/media/shire/shireglobal/shiregermany/pdf/files/product%20information/gi-adynovi-2ml.pdf>.

6. Baxalta. Gebrauchsinformation: Information für Anwender. ADYNOVI 2000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Stand: Dez. 2017 [cited 2018 Mar 12]. Available from: <https://www.shire.de/-/media/shire/shireglobal/shiregermany/pdf/files/product%20information/gi-adynovi-5ml.pdf>.