

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Damoctocog alfa pegol (Jivi®)*

Bayer Vital GmbH

## Modul 3 A

*Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei  
vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit  
Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel)*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	17
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	21
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	25
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	27
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	28
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	29
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	35
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	35
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	42
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	48
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	50
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	52
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	54
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	55
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	56
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	59
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	59
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	63
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	63
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	65
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	68
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	68
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	68

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Häufigkeit und Lokalisation von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A....	14
Tabelle 3-2: Alter zum Diagnosezeitpunkt und Charakteristika der Blutungsepisoden nach Hämophilie A-Schweregrad .....	15
Tabelle 3-3: Übersicht der vom pU ermittelten Anzahl an Patienten in der GKV im Anwendungsgebiet Hämophilie A .....	22
Tabelle 3-4: Anteil an Kindern und Jugendlichen mit Hämophilie A gemäß Deutsches Hämophileregister (Füllstand: 5. September 2018) .....	24
Tabelle 3-5: Übersicht der weltweiten Verteilung männlicher und weiblicher Patienten mit Hämophilie A (gemäß Umfrage der <i>World Federation of Hemophilia</i> ) .....	24
Tabelle 3-6: Verteilung des Schweregrads der Hämophilie A-Patienten gemäß Deutsches Hämophileregister (Füllstand: 5. September 2018) .....	25
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	26
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	27
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	36
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	40
Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	42
Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel nach wirtschaftlichster Stückelung (Packungen) .....	47
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	48
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	51
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	52
Tabelle 3-16: 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) .....	52
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	53
Tabelle 3-18: Maßnahmen zur Risikominimierung .....	65

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AMG	Arzneimittelgesetz
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve)
BAYER	Bayer Vital GmbH
DDD	Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis)
DHR	Deutsches Hämophileregister
dl	Deziliter
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Dates
EWR	Europäischer Wirtschaftsraum
FVIII	Faktor VIII
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
I.E.	Internationale Einheit
IU	International Unit
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
Max.	Maximum
Min.	Minimum
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
NA	Not Applicable (nicht verfügbar)
pdFVIII	Plasma derived Factor VIII (aus humanem Plasma gewonnener Faktor VIII)
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
rFVIII	Recombinant Factor VIII (rekombinant hergestellter Faktor VIII)
RMP	Risk-Management-Plan

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung
WFH	World Federation of Hemophilia
z. B.	Zum Beispiel
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

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

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die Bayer Vital GmbH (kurz BAYER) benennt für den zu bewertenden Wirkstoff Damoctocog alfa pegol (Jivi®) im Anwendungsgebiet „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel)“ rekombinant hergestellte Faktor VIII (rFVIII)-Präparate als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Am 14. Juli 2017 hat ein Beratungsgespräch zur Bestimmung der ZVT beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden (1). Wie im Beratungsgespräch mitgeteilt und in der finalen Fassung der Niederschrift festgehalten, bestimmte der G-BA vorbehaltlich „rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate“ als ZVT für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A.

Die ZVT wurde anhand der Kriterien der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Kapitel 5, § 6 Abs. 3 hergeleitet (2):

1. Für die Prophylaxe und Therapie der Hämophilie A sind aktuell rekombinante Faktor VIII-Präparate und aus Humanplasma gewonnene Faktor VIII-Präparate zugelassen. Desmopressin, Tranexamsäure und Eptacog alfa sind nicht zur dauerhaften Behandlung der substitutionspflichtigen mittelschweren bis schweren Hämophilie zugelassen und kommen deshalb nicht als ZVT in Frage.
2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als ZVT nicht in Betracht.
3. Im Anwendungsgebiet Hämophilie A lagen zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs folgende Beschlüsse vor:
  - Turoctocog alfa: Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 3. Juli 2014 (3)
  - Simoctocog alfa: Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 7. Mai 2015 (4)
  - Efmoroctocog alfa: Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 16. Juni 2016 (5)

Im Zeitraum zwischen Beratungsgespräch und Berichtlegung des vorliegenden Dossiers zur Nutzenbewertung wurden weitere Beschlüsse des G-BA veröffentlicht:

- Lonoctocog alfa: Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 20. Juli 2017 (6)
  - Rurioctocog alfa pegol: Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 1. November 2018 (7)
4. Nach Auswertung einer systematischen Literaturrecherche zu Leitlinien und Übersichtsarbeiten von klinischen Studien im Anwendungsgebiet gelangt der G-BA zur Ansicht, dass rekombinant hergestellte und aus humanem Plasma gewonnene Faktor VIII-Präparate als gleichwertig anzusehen sind und somit gleichermaßen als ZVT in Frage kommen. Zudem verweist er auf die bereits bewerteten rekombinanten Wirkstoffe im Anwendungsgebiet und benennt für Damoctocog alfa pegol (Jivi®) die gleichen zweckmäßigen Vergleichstherapien, um eine einheitliche Bewertung über alle relevanten Wirkstoffe zu gewährleisten.

*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.*

Der G-BA bestimmte vorbehaltlich sowohl rekombinant hergestellte als auch aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate als ZVT für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A. Nach Ansicht von BAYER sind jedoch rekombinant hergestellte Blutgerinnungsfaktor-VIII (rFVIII)-Präparate und aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII (pdFVIII)-Präparate nicht als gleichermaßen zweckmäßig einzustufen. Diese Ansicht wird im Folgenden erläutert.

Bei Anwendung von pdFVIII-Präparaten bestehen im Vergleich zu rFVIII-Präparaten wesentliche Sicherheitsrisiken:

1. Zum einen besteht für alle pdFVIII-Präparate ein Restrisiko für eine Kontamination mit Pathogenen, da sich neue Pathogene wie z. B. Viren und Prionen bilden können, die mit bestehenden Tests bislang nicht nachweisbar sind (8). Basierend auf den Erfahrungen der Verunreinigungen von Plasmaprodukten mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) und Hepatitis-Viren in den 1980er Jahren sieht der Gesetzgeber gemäß Arzneimittelgesetz (AMG) § 32 eine staatliche Chargenprüfung bei pdFVIII-Präparaten vor (9). Die zuständige Bundesoberbehörde, das Paul-Ehrlich-

Institut (PEI), prüft dahingehend die Herstellungs- und Kontrollmethoden, um das Vorliegen von Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit zu bestätigen. Bei Auffälligkeiten des Endproduktes kann demnach das Ausgangsmaterial bis zum Spender hin zurückverfolgt werden. Ohne diese Chargenfreigabe durch das PEI (oder ein amtliches Arzneimittelkontrolllabor eines anderen Mitgliedstaates der Europäischen Union (EU) bzw. des Europäischen Wirtschaftsraums (EWR)) darf keine pdFVIII-Charge in Deutschland vermarktet werden (10).

2. Ein weiterer Sicherheitsaspekt basiert auf zellulärem Stress bedingt durch Verunreinigungen in pdFVIII-Präparaten. So enthält jede Charge an pdFVIII-Präparaten ebenso weitere Humanproteine, die im Prozess des Herstellungsverfahrens mit isoliert werden. Diese können einen pro-inflammatorischen Effekt ausüben, was bereits im Nutzendossier für das rFVIII-Produkt Turoctocog alfa (NovoEight®) seitens der Firma Novo Nordisk Pharma GmbH beschrieben wurde (11, 12). Bereits in einer früheren wissenschaftlichen Publikation aus dem Jahr 2009 wurde auf durch Plasmaproteine verursachte Verunreinigungen von pdFVIII-Chargen hingewiesen (13). Demnach kann es durch die Herstellungs- und Virussicherheitsmethoden bedingt zur Degradation von humanen Proteinen während der Produktion kommen, welche dann die zelluläre Abwehr stimulieren können. In einer weiteren, aktuelleren Publikation wird auf mögliche klinische Auswirkungen solcher Verunreinigungen hingewiesen (14). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die chronische Aktivierung der Abwehrmechanismen bei zellulärem Stress (engl. *cell stress defense systems*) und eine chronisch zelluläre Irritation klinische Auswirkungen auf Hämophilie A-Patienten haben können, wie z. B. das Auftreten ausgeprägter Entzündungsreaktionen nach Gelenkblutungen. In allen o. g. Untersuchungen zeigte beispielhaft das pdFVIII-Produkt Octanate® (Octapharma GmbH) einen hohen Anteil von für die Gerinnung nicht notwendigen Proteinen sowie einen negativen Einfluss auf die untersuchten Marker für zellulären Stress. Der durch pdFVIII induzierte zelluläre Stress wurde bei rFVIII-Präparaten bislang nicht nachgewiesen.

Neben den genannten Sicherheitsrisiken wurde in verschiedenen Erhebungen zur Patientenpräferenz eine starke Patientenpräferenz für den Einsatz von rFVIII-Präparaten bzw. gegen pdFVIII aufgezeigt (15-17). So war zum Beispiel in einer länderübergreifenden Conjoint-Analyse mit 200 Patienten mit schwerer oder mittelschwerer Hämophilie A die Unterscheidung zwischen pdFVIII und rFVIII der stärkste Treiber für die Wahl des Faktor VIII-Präparats (15).

Aus den oben genannten Gründen (Sicherheitsrisiken und Patientenpräferenzen) ist aus Sicht von BAYER lediglich ein zweckmäßiger Vergleich mit anderen rFVIII-Präparaten möglich.

### 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 Informationen zur Indikation und zum Anwendungsgebiet des Wirkstoffs Damoctocog alfa pegol (Jivi®) entstammen der aktuell gültigen Fachinformation, welche die allgemeinen zulassungsrelevanten Informationen zum Arzneimittel enthält (18).

Alle Informationen zu den anderen genannten Wirkstoffen, wie Turoctocog alfa, Simoctocog alfa, Efmoroctocog alfa, Lonoctocog alfa und Rurioctocog alfa pegol wurden ebenfalls den jeweils aktuell gültigen Fachinformationen oder aus den jeweiligen Beschlüssen der Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V entnommen (3-7, 19-23).

Alle Angaben des G-BA bezüglich der rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate als zweckmäßige Vergleichstherapien wurden der Niederschrift des Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer: 2017-B-074) mit der Geschäftsstelle des G-BA am 14.07.2017 in Berlin entnommen (1).

### 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-074. Damoctocog alfa pegol zur Behandlung der Hämophilie A. Datum des Gesprächs: 14.07.2017. 2017.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert am 16. März 2018, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 04.07.2018 B1, in Kraft getreten am 5. Juli 2018. 2018.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Turoctocog alfa (3. Juli 2014). Berlin. 2014.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Simoctocog alfa (7. Mai 2015). Berlin. 2015.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Efmoroctocog alfa (16. Juni 2016). Berlin. 2016.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 (20. Juli 2017). Berlin. 2017.

7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Rurioctocog alfa pegol (1. November 2018). Berlin. 2018:1-4.
8. Di Minno G, Canaro M, Ironside JW, Navarro D, Perno CF, Tiede A, et al. Pathogen Safety of Long-Term Treatments for Bleeding Disorders: (Un)Predictable Risks and Evolving Threats. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2013 // 24.09.2013;39(07):779-93.
9. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (juris). Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG). Neugefasst durch Bek. v. 12.12.2005; zuletzt geändert durch Art. 1 G v. 18.7.2017 (aufgerufen am 09.12.2018). 2017; Available from: [https://www.gesetze-im-internet.de/amg\\_1976/AMG.pdf](https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/AMG.pdf).
10. Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Chargenprüfung (human). Erstellt: 01.11.2006. Aktualisiert: 06.11.2014. Available from: <https://www.pei.de/DE/infos/pu/chargenpruefung-human/chargenpruefung-arzneimittel-inhalt.html>. 2014.
11. Brodde MF, Kehrel BE. Markers of Blood Cell Activation and Complement Activation in Factor VIII and von Willebrand Factor Concentrates. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2010 07/14, 01/25/received, 05/05/accepted;37(4):175-84.
12. Novo Nordisk Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Turoctocog alfa (NovoEight®). Modul 3 A, Stand: 14.01.2014. 2014.
13. Clifton JG, Huang F, Kovac S, Yang X, Hixson DC, Josic D. Proteomic Characterization of Plasma-derived Clotting Factor VIII – von Willebrand Factor Concentrates. *Electrophoresis*. 2009;30(20):3636-46.
14. Brodde M, Müller A, Kehrel B. Cellular Stress Induced by Plasma-Derived Factor VIII Products. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2014 17.022014, 23.07.2013 received, 22.10.2013 accepted;41(2):140-4.
15. Tischer B, Marino R, Napolitano M. Patient preferences in the treatment of hemophilia A: impact of storage conditions on product choice. *Patient preference and adherence*. 2018;12:431-41.
16. Mohamed AF, Epstein JD, Li-McLeod JM. Patient and parent preferences for haemophilia A treatments. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2011 Mar;17(2):209-14.
17. Mantovani LG, Monzini MS, Mannucci PM, Scalone L, Villa M, Gringeri A. Differences between patients', physicians' and pharmacists' preferences for treatment products in haemophilia: a discrete choice experiment. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2005 Nov;11(6):589-97.
18. Bayer AG. Fachinformation Jivi® 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E./3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Stand der Information: 22. November 2018. 2018.
19. Baxalta Innovations GmbH. Fachinformation ADYNOVI 2 ml, Stand der Information: 02/2018. 2018.
20. CSL Behring GmbH. Fachinformation AFSTYLA 250 I.E. / 500 I.E. / 1000 I.E. / 1500 I.E. / 2000 I.E. / 2500 I.E. / 3000 I.E., Stand der Information: 02/2018. 2018.

21. Swedish Orphan Biovitrum AB (publ). Fachinformation ELOCTA, Stand der Information: 16. November 2017. 2018.
22. Novo Nordisk A/S. Fachinformation NovoEight®, Stand der Information: 07/2018. 2018.
23. Octapharma AB. Fachinformation Nuwiq Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Stand der Information: 03/2018. 2018.

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

#### Beschreibung der Erkrankung

Hämophilie – oft auch als „Bluterkrankheit“ bezeichnet – ist eine Erbkrankheit, die mit einer gestörten Blutgerinnung einhergeht. Das Blut der betroffenen Patienten gerinnt dabei langsamer als bei nicht erkrankten Menschen. Durch Verletzungen hervorgerufene Blutungen, wie z. B. nach einem Sturz, können je nach Schweregrad der Erkrankung nur langsam wieder gestillt werden. So können Personen mit Hämophilie deshalb nach Verletzungen starke Blutverluste erleiden. Auch innere Blutungen können als Folge einer Verletzung auftreten. Es gibt aber auch Blutungen ohne erkennbare Ursache, sogenannte Spontanblutungen. Sie betreffen typischerweise Gelenke und Muskeln (vgl. Tabelle 3-1). Einblutungen in Gelenke und Muskel können sehr schmerzhaft sein und unbehandelt zu bleibenden Schädigungen, wie Unbeweglichkeiten oder Fehlstellungen, bis hin zu dauerhaft beeinträchtigenden und schwerwiegenden Behinderungen führen. Ebenfalls mögliche innere Blutungen im Kopf- und Hirnbereich sind lebensgefährlich.

Tabelle 3-1: Häufigkeit und Lokalisation von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A

<b>Häufigkeit und Lokalisation nach Schwere der Blutungsstellen</b>	
<b><i>Lebensbedrohliche Blutungsstellen</i></b>	<b><i>Anteil der Blutungen (%)</i></b>
Intrakranial	<5%
Hals/Rachen	<10%
Gastrointestinal	<10%
<b><i>Schwerwiegende Blutungsstellen</i></b>	
Gelenke (Hämarthrose)	70-80%
Muskeln (z. B. Iliopsoas, Wade und Unterarm)	10-20%
Schleimhäute (Mund, Gaumen, Nase und Urogenitaltrakt)	5-10%

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an *Srivastava et al.* 2013 (1)

Bei der Erkrankung Hämophilie unterscheidet man zwischen den beiden Hauptformen Hämophilie A (Faktor VIII-Mangel) und Hämophilie B (Faktor IX-Mangel).

Das zu bewertende Arzneimittel Damoctocog alfa pegol (Jivi®) ist ausschließlich zur Behandlung und Prophylaxe der Hämophilie A zugelassen. Deshalb wird nachfolgend ausschließlich die Form Hämophilie A beschrieben.

### ***Ursache und Schweregrad***

Hämophilie A ist eine angeborene, vererbte Störung des Blutgerinnungssystems und wird X-chromosomal rezessiv vererbt. Aufgrund eines Gendefektes bildet der Körper der Erkrankten ein bestimmtes Eiweiß – den Blutgerinnungsfaktor (kurz Faktor) VIII – unzureichend oder gar nicht. Faktor VIII ist ein Coenzym, das vorwiegend in der Leber gebildet wird. Er wird durch Thrombin aktiviert und durch aktiviertes Protein C inaktiviert. Die Faktor VIII-Aktivität im Plasma von Patienten mit Hämophilie A ist in Folge vermindert oder nicht vorhanden, wobei die Blutungsgefährdung mit dem Ausmaß der Aktivitätsminderung korreliert. Je nach Genmutation kann es zu einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Form der Hämophilie A kommen.

Durch die X-chromosomale, rezessive Vererbung sind überwiegend Männer betroffen. Frauen sind in der Regel lediglich Träger der Genmutation, können aber auch als Träger eine milde Form der Hämophilie entwickeln (2).

Hämophilie A wird je nach Restaktivität der Gerinnungsfaktoren im Verhältnis zu nicht erkrankten Menschen (100%) in folgende Schweregrade eingeteilt (vgl. Tabelle 3-2) (3, 4):

- schwere Hämophilie A – weniger als 1% Restaktivität,
- mittelschwere Hämophilie A – 1% bis 5% Restaktivität,
- leichte Hämophilie A – mehr als 5% bis <15% Restaktivität,
- Subhämophilie A – 15% bis 50% Restaktivität.

Patienten mit einer schweren Hämophilie A haben tendenziell häufigere und schwerere Blutungen sowie eine Neigung zu Spontanblutungen in die Gelenke (1). Häufig weisen die Patienten mit schwerer Hämophilie A eine lebenslange Blutungsgeschichte auf, wobei die ersten Blutungsepisoden meist im Kindesalter bei den ersten Versuchen zu laufen oder zu rennen auftreten (1). Ab einer Restaktivität von über 2% treten Gelenkblutungen nur noch selten auf. Bei einer milden Form und Subhämophilie manifestiert sich die Blutungsneigung in der Regel nur bei schweren Verletzungen sowie operativen Eingriffen.

Tabelle 3-2: Alter zum Diagnosezeitpunkt und Charakteristika der Blutungsepisoden nach Hämophilie A-Schweregrad

<b>Hämophilie A-Schweregrad</b>	<b>Gerinnungsfaktor</b>	<b>Alter zum Diagnosezeitpunkt</b>	<b>Beschreibung der Blutungsepisoden</b>	<b>Häufigkeit der Blutungsepisoden</b>
<b>Schwer</b>	<1 IU/dl (<1% Restaktivität)	Bis zum 2. Lebensjahr	Spontane Blutungen in Gelenke oder Muskeln, überwiegend in Abwesenheit von identifizierbaren hämostatischen Herausforderungen	2–5 spontane Blutungsepisoden pro Monat

Hämophilie A-Schweregrad	Gerinnungsfaktor	Alter zum Diagnosezeitpunkt	Beschreibung der Blutungsepisoden	Häufigkeit der Blutungsepisoden
<b>Mittelschwer</b>	1–5 IU/dl (1–5% Restaktivität)	Vor dem 5.-6. Lebensjahr	Vereinzelte Spontanblutungen; verlängerte und schwere Blutung bei leichten Verletzungen oder operativen Eingriffen	Variiert von 1x monatlich bis 1x jährlich
<b>Mild / Subhämophilie</b>	5–40 IU/dl (5–50% Restaktivität)	In späteren Jahren	Schwere Blutungen bei starken Verletzungen oder operativen Eingriffen; Spontanblutungen sind selten	Variiert von 1x jährlich bis 1x alle 10 Jahre

Quellen: (1, 3)

Neben den aufgeführten Schweregraden stellt das Auftreten von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörpern oder Inhibitoren) gegen FVIII ein weiteres wichtiges Klassifikationsmerkmal der Hämophilie A dar. Hemmkörper reduzieren oder neutralisieren vollkommen die FVIII-Aktivität und haben somit Auswirkungen auf die Wirksamkeit der Substitutionstherapie. Das Deutsche Hämophilieregister (DHR) weist Hämophilie A-Patienten ohne und mit Hemmkörpern gesondert aus (5).

### **Natürlicher Verlauf**

Aufgrund von spontanen Blutungen und deren teils schwerwiegenden Folgeerscheinungen sind sowohl die Lebenserwartung als auch die Lebensqualität von Patienten mit Hämophilie A im natürlichen Verlauf ohne eine sichere und wirksame Behandlung im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung deutlich reduziert (6-9).

Ohne eine geeignete Behandlung versterben viele Menschen mit Hämophilie A bereits vor Erreichen des Erwachsenenalters (10). So lag die Lebenserwartung erkrankter Personen schwedischen Daten zufolge in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts, d. h. vor Einführung der Faktor VIII-Ersatztherapie, bei 16 bis 23 Jahren (11). Bei Anwendung einer prophylaktischen Faktor VIII-Ersatztherapie liegt die derzeitige Lebenserwartung laut den globalen Daten des Weltverbandes für Hämophilie (*World Federation of Hemophilia*, WFH) ungefähr 10 Jahre unter der Lebenserwartung von Männern ohne Hämophilie A (10). Dabei ist die Lebenserwartung von Patienten mit milder bis mittelschwerer Hämophilie A bei geeigneter prophylaktischer Behandlung vergleichbar mit der der männlichen Durchschnittsbevölkerung (9). Patienten mit schwerer Hämophilie A haben jedoch noch immer eine zirka 15 Jahre geringere Lebenserwartung als die männliche Durchschnittsbevölkerung, da die Mortalitätsraten aufgrund von intrakraniellen Blutungen trotz des Therapiefortschritts unverändert geblieben sind (12). Kinder, bei denen schon früh mit einer prophylaktischen Therapie begonnen wird, können einer normalen Lebenserwartung entgegensehen (10).

### **Zielpopulation von Damoctocog alfa pegol**

Das zu bewertende Arzneimittel Damoctocog alfa pegol (Jivi®) ist indiziert zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).

### 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.*

#### Zusammenfassung des therapeutischen Bedarfs

Die Therapieziele der Hämophilie A umfassen die Vermeidung von Blutungen, Komplikationen und Folgeschäden sowie deren Behandlung, die Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen, die Vermeidung von Nebenwirkungen und die Integration von Patienten in ein alltägliches Leben (3).

Um die oben genannten Therapieziele zu erreichen, ist eine Prophylaxe in Form intravenöser Faktor VIII-Injektionen in regelmäßigen Abständen erforderlich (1, 13). Die gegenwärtig zugelassenen rFVIII-Produkte sind gemäß der jeweils gültigen Fachinformation überwiegend für eine Anwendung alle 2 Tage oder 3x pro Woche, bei verlängerter Halbwertszeit 2x pro Woche oder in Intervallen alle 3-5 Tage indiziert. Die dadurch benötigte hohe Anzahl an Injektionen ist für viele Patienten belastend und erfordert viel Zeit sowie eine vorausschauende Planung. Belastung und Zeitaufwand wiederum sind wesentliche Gründe für das Auslassen von Injektionen, wodurch eine effektive Prophylaxe nicht mehr gewährleistet und infolgedessen das Blutungsrisiko erhöht ist. Die hohe Relevanz der für eine effektive Prophylaxe benötigten Anzahl an Injektionen konnte in verschiedenen Erhebungen zu Patientenpräferenzen aufgezeigt werden (14-16). Aus Sicht des Patienten bedeutet eine niedrigere Anzahl an benötigten Injektionen eine spürbare Erleichterung im Versorgungsalltag sowie eine verbesserte Teilhabe im schulischen, beruflichen und sozialen Umfeld.

Zusätzlich zur Häufigkeit der Injektionen (Frequenz) ist auch die Dosierung entscheidend, um die oben genannten Therapieziele erreichen zu können. Neben Alter und Gewicht der einzelnen Patienten spielen weitere Faktoren, wie z. B. Schweregrad, individuelle Blutungsverläufe, Zustand der Gelenke, körperliche Aktivität und pharmakokinetische Parameter eine bedeutende Rolle bei der Festlegung der patientenindividuellen Dosierung. Gemäß der Leitlinien der europäischen Arzneimittelagentur *European Medicines Agency* (EMA) stellen angemessene pharmakokinetische Parameter (inkrementelle Wiederfindungsrate, Halbwertszeit, Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve und *Clearance*) die wichtigsten Surrogatendpunkte für die Wirksamkeit eines neuen Faktor VIII-Präparats dar (17). In der Vergangenheit wurde ein Talspiegel (=niedrigster Serumspiegel am Ende des Dosierungsintervalls) von  $\geq 1$  I.E./dl als ausreichend für eine Prophylaxe angesehen (18). Allerdings wurde in einer aktuellen Studie bei Patienten mit mittelschwerer Hämophilie festgestellt, dass ein höherer Talspiegel von mindestens 5 I.E./dl notwendig sein kann, um chronische Arthropathien zu vermeiden (19). Es wurde zudem beobachtet, dass für jeden Anstieg des Talspiegels der Faktor VIII-Konzentration um 1 I.E./dl die Häufigkeit von

Gelenkblutungen um 18% reduziert werden konnte (20). Höhere Talspiegel von Faktor VIII, eine größere Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve sowie eine längere Zeitdauer mit einer Faktor VIII-Konzentration von über 20 I.E./dl waren dabei mit einer geringeren jährlichen Blutungsrate und einem erhöhten Schutz vor Gelenk- und weiteren Blutungen assoziiert (18, 21).

Unter Berücksichtigung der im Markt befindlichen Therapien ergibt sich nach wie vor ein sehr hoher Bedarf an Therapien, die bei bestehendem intraindividuell unterschiedlichem Dosierungsbedarf einen kontinuierlich hohen Talspiegel an Faktor VIII ermöglichen und somit ein patientenindividuell optimiertes Behandlungsregime gewährleisten.

Zusammenfassend besteht ein sehr hoher Bedarf an neuen wirksamen und sicheren Therapieoptionen, die

- mit einer reduzierten Anzahl an belastenden Injektionen einhergehen und
- trotz eines intraindividuell unterschiedlichen Dosierungsbedarfs einen kontinuierlich hohen Faktor VIII-Talspiegel ermöglichen, um eine patientenindividuell optimierte Prophylaxe zu gewährleisten.

#### *Aktuelle Behandlungssituation*

Zugeführter Faktor VIII wird wie alle Proteine im Körper über die Zeit abgebaut. Die Halbwertszeit – also die Zeit, in der die Hälfte des zugeführten Faktors VIII im Körper abgebaut wird – beträgt bei den aus humanem Plasma gewonnenen und den meisten rekombinanten Faktor VIII-Präparaten ungefähr 8-12 Stunden. Um einen hämostatisch wirksamen Faktor VIII-Spiegel dauerhaft aufrechtzuerhalten und eine effektive Prophylaxe zu gewährleisten, sind bei den meisten Faktor VIII-Präparaten gemäß der jeweiligen Fachinformationen Injektionen im Abstand von 2-3 Tagen oder 2-3x pro Woche indiziert. In Abschnitt 3.3 wird hierzu eine Übersicht über die Anzahl indizierter Injektionen je Faktor VIII-Präparat gegeben. Die derzeitigen Behandlungsoptionen weisen überwiegend vergleichsweise kurze Halbwertszeiten des Faktors VIII auf, sodass folglich häufige Injektionen notwendig sind.

#### *Adhärenz*

Wie eingangs beschrieben, ist die Therapieadhärenz – also die Therapietreue regelmäßiger Injektionen von Faktor VIII – essentiell wichtig, um eine effektive Prophylaxe zu gewährleisten. Werden indizierte Injektionen ausgelassen, besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Blutungen (22-24).

Einer der Hauptgründe für die teils geringe Adhärenz der Patienten scheint der hohe Zeitaufwand für die erforderlichen Injektionen zu sein. So wurde in einer europäischen länderübergreifenden Befragung von 180 Hämophilie-Patienten festgestellt, dass die vier primären Gründe für die Nicht-Einhaltung der verschriebenen Menge von Gerinnungsfaktoren bzw. für das Auslassen von Injektionen die Reduktion oder das Verschwinden von Symptomen, Vergesslichkeit, keine Zeit für die Behandlung sowie Bequemlichkeit sind (25). Sogar in Familien mit einer „ausgezeichneten Adhärenz“ (75-100%ige Verabreichung der

verschriebenen Injektionen) zeigte sich in einer Studie mit 34 Teilnehmern, dass der Zeitaufwand für die Durchführung der Prophylaxe die bedeutendste Herausforderung für das Einhalten des Behandlungsregimes darstellte. Innerhalb einer Kohorte von Familien, die eine vergleichsweise geringere Adhärenz aufwiesen, gaben 58,3% an, dass der Zeitaufwand der primäre Grund für versäumte Injektionen war (26).

### *Patientenpräferenzen*

Anhand von Erhebungen zu Patientenpräferenzen, wie im Folgenden dargestellt, konnte die Anzahl der zur effektiven Prophylaxe benötigten Injektionen zum Teil als wichtigstes Kriterium für die Therapieentscheidung identifiziert werden.

In einer schwedischen Studie, in der die Präferenzen erwachsener Hämophilie A-Patienten (N=1.657) zu Behandlungseigenschaften erhoben wurden, gaben 43% der Befragten an, dass es belastend (engl. *stressful*) sei, die Faktorkonzentrate regelmäßig zu injizieren (14). Für die Patienten war es insgesamt wichtiger die Injektionsfrequenz zu verringern, als den Blutungsschutz zu verbessern. So wurde das Behandlungsszenario „Gleiche Wirksamkeit bei geringer Injektionsfrequenz“ von den Studienteilnehmern häufiger als eines der drei wichtigsten Szenarien genannt (51-53% je nach befragter Gruppe) im Vergleich zum Szenario „Verbesserter Blutungsschutz bei gleichbleibender Injektionsfrequenz“ (43-47% je nach befragter Gruppe) (14).

Eine internationale Online-Befragung, in der die Präferenzen von 89 Hämophilie A-Patienten und/oder Eltern aus Australien, Kanada und den Vereinigten Staaten bezüglich der Prophylaxetherapie erhoben wurden, hatte zum Ergebnis, dass die Häufigkeit der Verabreichung der wesentliche Treiber für die Therapieentscheidung ist (15). So erhielt die reduzierte Häufigkeit von Injektionen eine relativ höhere Gewichtung (47%) im Vergleich zur Wirksamkeit (24%) und zum Hersteller (18%) des Arzneimittels.

In einer weiteren internationalen Präferenzenerhebung an 200 Patienten mit mittelschwerer und schwerer Hämophilie gaben 45% der Befragten an, sie seien unzufrieden mit der Applikationshäufigkeit der Faktor VIII-Substitutionstherapie (16). In einer Conjoint-Analyse wurde die hohe Relevanz der Applikationshäufigkeit (hier 2x Woche oder 3x Woche) als Entscheidungskriterium bestätigt (16).

### *Individuelle Dosierung*

Obwohl die für einen ausreichend hohen Talspiegel benötigte Frequenz und Einzeldosierung von Faktor VIII abhängig von Alter und Gewicht des Patienten sind, reichen diese beiden Faktoren alleine nicht aus, um eine optimale Dosierung zu gewährleisten (27-31). Der tatsächlich benötigte Verbrauch von Faktor VIII kann zwischen Patienten gleicher Alters- und Gewichtsklassen aufgrund weiterer relevanter Faktoren, wie z. B. Blutungsraten, Gelenkstatus, Aktivitätslevel und pharmakokinetischen Parametern, stark schwanken.

Aus diesem Grund – so wird es auch in der aktuellen WFH-Behandlungsleitlinie empfohlen (1) – sollten Behandlung und Dosierung individuell angepasst sein und neben Alter und

Gewicht des Patienten, den Blutungsphänotyp, die Aktivität des Patienten sowie den Zugang zu Gerinnungsfaktor-Konzentraten berücksichtigen (1, 32-34).

Hinsichtlich der pharmakokinetisch unterschiedlichen Eigenschaften von Faktor VIII-Präparaten gibt es bedeutende Unterschiede in der Auswirkung auf die Patienten, die nicht durch die bekannten Faktoren erklärt werden können. So hat die darin begründete Varianz in der Halbwertszeit beispielsweise einen starken Effekt auf die Dosierung, welche benötigt wird, um die Faktor VIII-Konzentration im Blut auf einem Mindestlevel von  $\geq 1$  I.E./dl zu halten. Aus diesem Grund besteht ein sehr hoher Bedarf an Therapien, die trotz der bestehenden intraindividuellen Varianz einen kontinuierlich hohen Talspiegel an Faktor VIII ermöglichen und somit ein patientenindividuell optimiertes Behandlungsregime gewährleisten (27, 34).

### **Bedarfsdeckung durch Damoctocog alfa pegol**

Damoctocog alfa pegol (Jivi®) gehört zu den rekombinanten Faktor VIII-Präparaten mit einer verlängerten Halbwertszeit. Aufgrund der verlängerten Halbwertszeit hat der mit Damoctocog alfa pegol behandelte Patient eine spürbare Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zu anderen, auf dem Markt befindlichen, konventionellen Faktor VIII-Präparaten.

Damoctocog alfa pegol deckt den derzeit bestehenden therapeutischen Bedarf wie folgt:

Durch die verlängerte Halbwertszeit ist sowohl der Talspiegel erhöht, als auch die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) an Faktor VIII im Blut innerhalb der Injektionsintervalle vergrößert (35). Dies ist allgemein mit einem verbesserten Blutungsschutz und einer Vermeidung bzw. Reduktion von Arthropathien assoziiert (18-21).

Damoctocog alfa pegol ist für die prophylaktische Behandlung zur Anwendung alle 5 Tage (45-60 I.E./kg) zugelassen. In Abhängigkeit von den klinischen Merkmalen des Patienten kann die Dosis auch 60 I.E./kg alle 7 Tage oder 30-40 I.E./kg zweimal wöchentlich betragen. Unabhängig vom gewählten Behandlungsmodus ist die wöchentliche Spannweite der Dosierung mit 60-84 I.E./kg (60 I.E./kg alle 7 Tage im Minimum bis 60 I.E./kg alle 5 Tage im Maximum) sehr schmal, wodurch die prophylaktische Therapie und der Verbrauch gut planbar sind. Somit bietet Damoctocog alfa pegol entsprechend des individuellen Bedarfs des Patienten einen flexiblen aber gut planbaren Behandlungsmodus bei gleichzeitig effektiver Prophylaxe (36).

Je nach Behandlungsmodus können die für eine effektive Prophylaxe benötigten Injektionen gegenüber anderen auf dem Markt befindlichen konventionellen Faktor VIII-Präparaten reduziert werden. Die meisten Faktor VIII-Präparate sind für eine Anwendung im Abstand von 2-3 Tagen oder 2-3x wöchentlich zugelassen (vgl. Abschnitt 3.3.1). Bei einer Anwendung im Abstand von 2-3 Tagen bedarf es über ein Jahr hinweg zwischen 122 und 183 Injektionen, bei einer Anwendung „2-3x wöchentlich“ zwischen 104 und 156 Injektionen. Für eine effektive Prophylaxe mit Damoctocog alfa pegol werden dagegen lediglich 52 bis 104 Injektionen benötigt. Somit können unter Behandlung mit Damoctocog alfa pegol innerhalb eines Jahres im Vergleich zu Faktor VIII-Ersatztherapien mit einem Behandlungsmodus „im Abstand von 2-3 Tagen“ bis zu 131 Injektionen (71,6%) bzw. mit

einem Behandlungsmodus „2-3x wöchentlich“ bis zu 104 Injektionen (66,7%) vermieden werden. Die dadurch reduzierte Belastung und der verringerte Zeitaufwand für die behandelten Patienten sind von sehr hoher Relevanz und stellen eine spürbare Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.

Zusammenfassend stellt Damoctocog alfa pegol (Jivi®) eine wirksame und sichere Faktor VIII-Ersatztherapie dar, die je nach Behandlungsmodus mit einer reduzierten Anzahl an belastenden Injektionen einhergeht. Für den einzelnen Patienten bedeutet dies eine spürbare Erleichterung im Versorgungsalltag sowie eine verbesserte Teilhabe im schulischen, beruflichen und sozialen Umfeld. Darüber hinaus wird durch die Behandlung mit Damoctocog alfa pegol unabhängig des intraindividuell unterschiedlichen Dosierungsbedarfs ein kontinuierlich hoher Faktor VIII-Talspiegel und somit eine patientenindividuell optimierte Prophylaxe ermöglicht.

### 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.*

#### **Prävalenz**

Im Indikationsgebiet der Hämophilie A liegen bis zum Zeitpunkt der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers fünf Nutzenbewertungen vor (Turoctocog alfa, Simoctocog alfa, Efmoroctocog alfa, Lonoctocog alfa und Rurioctocog alfa pegol) (37-41)<sup>1</sup>, in denen Angaben zur Prävalenz der Erkrankung in Deutschland gemacht wurden.

In den bisherigen Nutzenbewertungen wurden zur Abschätzung der Prävalenz jeweils die Daten des Deutschen Hämophileregisters (DHR) und des morbiditätsadjustierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA) herangezogen. Teilweise wurden die Daten des jährlichen Berichts des Weltverbandes für Hämophilie (*World Federation of Hemophilia*, WFH) zur zusätzlichen Plausibilisierung genutzt (Lonoctocog alfa) (42-44). Die so ermittelte Größe der Zielpopulation war deshalb in allen Nutzendossiers ähnlich (vgl. Tabelle 3-3).

---

<sup>1</sup> Der Wirkstoff Emicizumab ist indiziert „als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern“. Somit weicht die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von den anderen bewerteten Wirkstoffen im Anwendungsgebiet Hämophilie A maßgeblich ab und wird an dieser Stelle nicht herangezogen.

Tabelle 3-3: Übersicht der vom pU ermittelten Anzahl an Patienten in der GKV im Anwendungsgebiet Hämophilie A

Wirkstoff / Verfahren (Jahr)	Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation (Angabe des pU)	Quellen zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der GKV	Ggf. Weitere Quellen (z. B. zur Plausibilisierung)
Turoctocog alfa (2014)	3.326-3.584	Registerdaten des Deutschen Hämophilieregisters (DHR 2013) (45) Morbidity-adjusted Risk Structure Adjustment (Morbi-RSA 2013) (43)	-
Simoctocog alfa (2014)	3.000-3.500	Registerdaten des Deutschen Hämophilieregisters (DHR 2013) (5)	Orphanet (2014) (46) Bericht der <i>World Federation of Hemophilia</i> (WFH 2013) (47) Morbidity-adjusted Risk Structure Adjustment (Morbi-RSA 2013) (43) Recherchen zu Turoctocog alfa (2014)
Efmoroctocog alfa (2016)	3.190-3.385	G-BA Beschlüsse zu Turoctocog alfa (2014) (48) und Simoctocog alfa (2015) (49)	Bericht der <i>World Federation of Hemophilia</i> (WFH 2013) (47) Registerdaten des Deutschen Hämophilieregisters (DHR 2015) (50)
Lonoctocog alfa (2017)	3.192-3.584	Registerdaten des Deutschen Hämophilieregisters (DHR 2013) (45) G-BA Beschlüsse zu Turoctocog alfa (2014) (48), Simoctocog alfa (2015) (49) und Efmoroctocog alfa (2016) (51)	Registerdaten des Deutschen Hämophilieregisters (DHR 2016) (42) Berichte der <i>World Federation of Hemophilia</i> (WFH 2015/2016) (52, 53)

Wirkstoff / Verfahren (Jahr)	Anzahl der Patienten in der GKV- Zielpopulation (Angabe des pU)	Quellen zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der GKV	Ggf. Weitere Quellen (z. B. zur Plausibilisierung)
Rurioctocog alfa pegol (2018)	2.842-3.194 (Patienten $\geq$ 12 Jahre)	IQWiG Nutzenbewertungen und G-BA Beschlüsse zu Turoctocog alfa (2014) (48, 54), Simoctocog alfa (2015) (49, 55) und Efmoroctocog alfa (2016) (51, 56)	Bevölkerungsstatistik (Statistisches Bundesamt 2015) (57)  Schramm et al. (2012) (58)

Der G-BA hat – auch aus Gründen der Konsistenz – in allen Beschlüssen zu den oben genannten Nutzenbewertungen eine Anzahl von 3.190-3.585 Patienten in der GKV-Zielpopulation festgelegt.<sup>2</sup> Bei einem Anteil von ca. 87,25% gesetzlich versicherten Personen in Deutschland (59) beläuft sich die geschätzte Anzahl an Patienten mit Hämophilie A in Deutschland – unabhängig vom Versicherungsstatus – somit auf ca. 3.660-4.110.<sup>3</sup>

In einer von BAYER durchgeführten, fokussierten Literaturrecherche konnte keine neue wissenschaftliche Evidenz identifiziert werden, die auf eine bedeutende Änderung der Prävalenz der Hämophilie A in Deutschland hinweist. In den jährlichen globalen Umfragen der WFH wurde für Deutschland in den Jahren 2015 und 2016 eine Anzahl von 3.768 bzw. 3.686 Patienten mit Hämophilie A ermittelt (44, 53). Diese Angaben sind somit konsistent zu der vom G-BA angegebenen Spannweite im Indikationsgebiet.

Aus diesem Grund geht BAYER ebenfalls von einer Anzahl von 3.190-3.585 Patienten mit Hämophilie A über alle Altersgruppen in der GKV-Population aus.

### **Alter, Geschlecht und Schweregrad der Hämophilie A in Deutschland**

Zur genauen Altersverteilung von Patienten mit Hämophilie A in Deutschland liegen bislang kaum Daten vor. Im deutschen Hämophilieregister DHR wird lediglich zwischen Kindern/Jugendlichen (0-17 Jahre) und Erwachsenen ( $\geq$ 18 Jahre) differenziert. Hier betrug der durchschnittliche Anteil an Kindern und Jugendlichen an der gesamten dokumentierten Patientenanzahl in den letzten Jahren ca. 31%. Der Anteil war im zeitlichen Verlauf zwischen

<sup>2</sup> Im G-BA Beschluss zu Rurioctocog alfa pegol wurde die Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation entsprechend der Einschränkung des Anwendungsgebiets (Patienten  $\geq$ 12 Jahre) auf 2.840-3.190 angepasst.

<sup>3</sup> Der Anteil an privat versicherten Patienten mit Hämophilie A wird aufgrund der Risikoselektion privater Krankenversicherer vermutlich geringer sein, als die hier geschätzten 12,75%. Genaue Angaben zum Anteil privat versicherter Patienten mit Hämophilie A konnten nicht identifiziert werden.

2008 und 2016 sehr robust (vgl. Tabelle 3-4). Die jährliche Umfrage der WHF beinhaltet dagegen detaillierte Angaben zur Altersverteilung für 85 Länder. Für Deutschland liegen hier allerdings keine Daten zur Altersverteilung vor (44).

Tabelle 3-4: Anteil an Kindern und Jugendlichen mit Hämophilie A gemäß Deutsches Hämophilieregister (Füllstand: 5. September 2018)

<b>Jahr</b>	<b>Kinder und Jugendliche (0-17 Jahre)</b>	<b>Erwachsene (≥18 Jahre)</b>	<b>Insgesamt</b>	<b>%-Anteil Kinder und Jugendliche</b>
<b>2008</b>	997	1.998	2.995	33%
<b>2009</b>	1.065	2.091	3.156	34%
<b>2010</b>	1.071	2.329	3.400	32%
<b>2011</b>	1.127	2.356	3.483	32%
<b>2012</b>	1.156	2.550	3.706	31%
<b>2013</b>	1.155	2.668	3.823	30%
<b>2014</b>	1.136	2.855	3.991	28%
<b>2015</b>	1.142	2.758	3.900	29%
<b>2016</b>	1.118	2.701	3.819	29%
<b>Durchschnitt 2008-2016</b>	<b>1.107</b>	<b>2.478</b>	<b>3.585</b>	<b>31%</b>

Quelle: Eigene Darstellung nach DHR 2017 (42)

Auch die genaue Geschlechtsverteilung von Hämophilie A-Patienten in Deutschland ist bisher unklar. Laut aktueller Umfrage der WFH liegt der weltweite Anteil männlicher Hämophilie A-Patienten bei ungefähr 89%, während der Anteil an weiblichen Patienten bei 3% liegt (vgl. Tabelle 3-5) (44). Bei den verbleibenden 8% der Patienten ist das Geschlecht unbekannt. Länderspezifische Angaben liegen in dem Bericht nicht vor.

Tabelle 3-5: Übersicht der weltweiten Verteilung männlicher und weiblicher Patienten mit Hämophilie A (gemäß Umfrage der *World Federation of Hemophilia*)

<b>Anzahl der berichtenden Länder</b>	<b>Anteil männlicher Patienten</b>	<b>Anteil weiblicher Patienten</b>	<b>Anteil „unbekannt“</b>
<b>111</b>	89%	3%	8%

Quelle: Eigene Darstellung nach WFH 2016 (44)

Für die im deutschen Hämophilieregister eingeschlossenen Hämophilie A-Patienten ist der Schweregrad der Erkrankung differenziert nach „leicht“, „mittelschwer“ und „schwer“ dokumentiert. Der Anteil an Patienten mit „schwerer“ Hämophilie A betrug im Zeitraum von 2008 bis 2016 durchschnittlich 61,4%, während 24,3% der Patienten als „leicht“ und 14,3% als „mittelschwer“ erkrankt galten.

Tabelle 3-6: Verteilung des Schweregrads der Hämophilie A-Patienten gemäß Deutsches Hämophilieregister (Füllstand: 5. September 2018)

Jahr	Leichte Hämophilie A		Mittelschwere Hämophilie A		Schwere Hämophilie A		Gesamt
	Anzahl Patienten	%-Anteil	Anzahl Patienten	%-Anteil	Anzahl Patienten	%-Anteil	
2008	558	19%	466	16%	1.874	65%	2.898
2009	609	20%	446	15%	1.993	65%	3.048
2010	662	20%	511	16%	2.118	64%	3.291
2011	760	23%	490	15%	2.116	63%	3.366
2012	892	25%	505	14%	2.194	61%	3.591
2013	1.004	27%	520	14%	2.169	59%	3.693
2014	1.105	28%	539	14%	2.347	58%	3.991
2015	1.061	28%	504	13%	2.335	59%	3.900
2016	999	26%	508	13%	2.312	61%	3.819
<b>Durchschnitt 2008-2016</b>	<b>850</b>	<b>24,3%</b>	<b>499</b>	<b>14,3%</b>	<b>2.162</b>	<b>61,4%</b>	<b>3.511</b>

Hinweise: In den Jahren 2008 bis 2013 weicht die Gesamtzahl an Patienten von der Anzahl in Tabelle 3-4 ab, da für diese Jahre kein Schweregrad für Patienten mit Hemmkörpern dokumentiert ist. Ab dem Jahr 2014 wurden Patienten mit leichter Hämophilie A und Subhämophilie im DHR getrennt ausgewiesen. Aus Gründen der Konsistenz sind sie in der Tabelle in der Rubrik „leichte Hämophilie A“ zusammengefasst.

Quelle: Eigene Darstellung nach DHR 2017 (42)

### Inzidenz

Die weltweite Inzidenz der Hämophilie A wird auf ungefähr 1 pro 5.000 männliche Geburten geschätzt (60). Für Deutschland liegen keine Daten zur Inzidenz vor. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass die Inzidenz länder- und bevölkerungsgruppenübergreifend vergleichbar ist (61).

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

In der Literatur und gemäß des deutschen Hämophilieregisters DHR liegen bislang keine Hinweise vor, dass sich die Prävalenz und/oder Inzidenz der Hämophilie A in den letzten Jahren wesentlich geändert hat. Aus diesem Grund sind für die Prävalenz und Inzidenz in den kommenden 5 Jahren keine wesentlichen Änderungen zu erwarten.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).*

*Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.*

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

Damoctocog alfa pegol (Jivi®) ist zugelassen zur „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).“ Patienten unter 12 Jahren sind nicht Bestandteil der Zielpopulation.

Die geschätzte Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation beträgt zwischen 2.840 und 3.190. Bei einem Anteil von ca. 87,25% (59) an gesetzlich versicherten Personen in Deutschland liegt die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation – unabhängig vom Versicherungsstatus – (gerundet) zwischen 3.250 und 3.650<sup>4</sup> (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Damoctocog alfa pegol (Jivi®)	3.250 bis 3.650 <sup>4</sup>	2.840 bis 3.190

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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.*

Damoctocog alfa pegol (Jivi®) ist zugelassen zur „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).“ Patienten unter 12 Jahren sind nicht Bestandteil der Zielpopulation.

<sup>4</sup> Der Anteil an privat versicherten Patienten mit Hämophilie A wird aufgrund der Risikoselektion privater Krankenversicherer vermutlich geringer sein, als die hier geschätzten 12,75%. Genaue Angaben zum Anteil privat versicherter Patienten mit Hämophilie A konnten nicht identifiziert werden.

Der Wirkstoff Rurioctocog alfa pegol weist ein ähnliches Anwendungsgebiet auf: „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel)“ (62). Im Verfahren der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V geht der pU für dieses Anwendungsgebiet von einer Anzahl von 2.842 bis 3.194 Patienten in der GKV-Zielpopulation aus (39). Der G-BA hat in seinem Beschluss entsprechend eine GKV-Zielpopulationsgröße von 2.840 bis 3.190 Patienten festgelegt (63). Basis für die Herleitung dieser Patientenanzahl waren – wie bei den anderen Verfahren im Anwendungsgebiet auch (vgl. Tabelle 3-3) – eine Hochrechnung von Daten des DHR aus dem Jahr 2010 sowie Daten aus dem Morbi-RSA für das Ausgleichsjahr 2014. Die altersadjustierte Anpassung der GKV-Zielpopulation (Patienten ab einem Alter von 12 Jahren) erfolgte entsprechend einer Berechnung des IQWIG, die wiederum auf Daten des DHR und Daten des statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand basieren (54).

BAYER hält die vom G-BA festgelegte GKV-Zielpopulationsgröße für plausibel. Wie in Abschnitt 3.2.3 dargelegt, konnten keine Datenquellen identifiziert werden, mit denen sich der Anteil an Patienten ab bzw. unter 12 Jahren in Deutschland zuverlässig quantifizieren lässt oder die auf eine andere Größenordnung hinweisen. Aus diesem Grund geht BAYER ebenfalls von einer GKV-Zielpopulationsgröße zwischen 2.840 und 3.190 Patienten aus.

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: 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
Damoctocog alfa pegol (Jivi®)	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel)	Nicht quantifizierbar	2.840 bis 3.190

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, ist identisch mit der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.

### 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 und des therapeutischen Bedarfs (Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2) wurde eine Handsuche nach medizinischer Fachliteratur durchgeführt. Zur Herleitung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland sowie der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation (Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4) erfolgte eine orientierende Literaturrecherche in den medizinischen Literaturdatenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Datenbank durchgeführt. Zusätzlich wurde auf den folgenden Webseiten nach relevanten Informationen gesucht:

- Gemeinsamer Bundesausschuss (<https://www.g-ba.de/>)
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (<https://www.iqwig.de/>)
- Spitzenverband der gesetzlichen Krankenversicherungen (<https://www.gkv-spitzenverband.de/>)
- Statistisches Bundesamt (<https://www.destatis.de/DE/Startseite.html>)
- Bundesversicherungsamt (<https://www.bva.bund.de/>)

- Deutsches Hämophileregister (DHR) auf der Webseite des Paul-Ehrlich-Instituts (<https://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-deutsches-haemophileregister-node.html>)
- World Federation of Hemophilia (<https://www.wfh.org/>)
- Orphanet (<https://www.orpha.net/>)

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2013 Jan;19(1):e1-47.
2. Fijnvandraat K, Cnossen MH, Leebeek FW, Peters M. Diagnosis and management of haemophilia. BMJ. 2012 May 2;344:e2707.
3. Bundesärztekammer (BÄK). Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten 4. überarbeitete und aktualisierte Auflage. Herausgegeben vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats. 2014.
4. Deutsches Hämophileregister (DHR). Handbuch zum Deutschen Hämophilie Register ab Version 0.4.71 (oder höher). Handbuch vom 14.08.2017. 2017.
5. Hesse J, Haschberger B, Heiden M, Seitz R, Schramm W. Neue Daten aus dem Deutschen Hämophileregister. Hamostaseologie. 2013;33 Suppl 1:S15-21.
6. Klamroth R, Pollmann H, Hermans C, Faradji A, Yarlak AS, Epstein JD, et al. The relative burden of haemophilia A and the impact of target joint development on health-related quality of life: results from the ADVATE Post-Authorization Safety Surveillance (PASS) study. Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2011 May;17(3):412-21.
7. Santagostino E, Lentz SR, Busk AK, Regnault A, Iorio A. Assessment of the impact of treatment on quality of life of patients with haemophilia A at different ages: insights from two clinical trials on turoctocog alfa. Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2014 Jul;20(4):527-34.
8. 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 Jul;114(1):35-45.
9. Young G. New challenges in hemophilia: long-term outcomes and complications. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:362-8.

10. World Federation of Hemophilia (WFH). About Bleeding Disorders: Frequently asked questions (aufgerufen am 09.12.2018). World Federation of Hemophilia [WFH]; 2018 [updated May 2012]; Available from: <https://www.wfh.org/en/sslpage.aspx?pid=637>.
11. Ramgren O. A clinical and medico-social study of haemophilia in Sweden. *Acta Med Scand Suppl.* 1962;379:111-90.
12. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, Giangrande PL, Hill FG, Hay CR, et al. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood.* 2007 Aug 1;110(3):815-25.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 305. Therapie von Hämophilie-Patienten. Rapid Report. Auftrag: A13-07, Version: 1.0, Stand: 28.05.2015 (aufgerufen am 28.09.2018). 2015. p. 1-312.
14. Steen Carlsson K, Andersson E, Berntorp E. Preference-based valuation of treatment attributes in haemophilia A using web survey. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia.* 2017 Nov;23(6):894-903.
15. Furlan R, Krishnan S, Vietri J. Patient and parent preferences for characteristics of prophylactic treatment in hemophilia. *Patient preference and adherence.* 2015;9:1687-94.
16. Tischer B, Marino R, Napolitano M. Patient preferences in the treatment of hemophilia A: impact of storage conditions on product choice. *Patient preference and adherence.* 2018;12:431-41.
17. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. Draft. 12 Oktober 2017. EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 rev. 2, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2017. p. 1-24.
18. Valentino LA, Pipe SW, Collins PW, Blanchette VS, Berntorp E, Fischer K, et al. Association of peak factor VIII levels and area under the curve with bleeding in patients with haemophilia A on every third day pharmacokinetic-guided prophylaxis. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia.* 2016 Jul;22(4):514-20.
19. Di Minno MN, Ambrosino P, Franchini M, Coppola A, Di Minno G. Arthropathy in patients with moderate hemophilia a: a systematic review of the literature. *Seminars in thrombosis and hemostasis.* 2013 Oct;39(7):723-31.
20. den Uijl IE, Fischer K, Van Der Bom JG, Grobbee DE, Rosendaal FR, Plug I. Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia.* 2011 Jan;17(1):41-4.
21. Jimenez-Yuste V, Auerswald G, Benson G, Lambert T, Morfini M, Remor E, et al. Achieving and maintaining an optimal trough level for prophylaxis in haemophilia: the past, the present and the future. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue.* 2014 Jul;12(3):314-9.
22. Krishnan S, Vietri J, Furlan R, Duncan N. Adherence to prophylaxis is associated with better outcomes in moderate and severe haemophilia: results of a patient survey.

- Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2015;21(1):64-70.
23. Berntorp E, Spotts G, Patrone L, Ewenstein BM. Advancing personalized care in hemophilia A: ten years' experience with an advanced category antihemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method. *Biologics : targets & therapy*. 2014;8:115-27.
  24. García-Dasí M, Aznar JA, Jiménez-Yuste V, Altisent C, Bonanad S, Mingot E, et al. Adherence to prophylaxis and quality of life in children and adolescents with severe haemophilia A. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2015;21(4):458-64.
  25. De Moerloose P, Urbancik W, Van Den Berg HM, Richards M. A survey of adherence to haemophilia therapy in six European countries: results and recommendations. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2008;14(5):931-8.
  26. Hacker MR, Geraghty S, Manco-Johnson M. Barriers to compliance with prophylaxis therapy in haemophilia. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2001 Jul;7(4):392-6.
  27. Björkman S, Blanchette VS, Fischer K, Oh M, Spotts G, Schroth P, et al. Comparative pharmacokinetics of plasma- and albumin-free recombinant factor VIII in children and adults: the influence of blood sampling schedule on observed age-related differences and implications for dose tailoring. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010 Apr;8(4):730-6.
  28. Carcao MD, Iorio A. Individualizing factor replacement therapy in severe hemophilia. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2015 Nov;41(8):864-71.
  29. Hermans C, Dolan G, Jennings I, Windyga J, Lobet S, Rodriguez-Merchan EC, et al. Managing Haemophilia for Life: 5th Haemophilia Global Summit. *European journal of haematology*. 2015 Oct;95 Suppl 78:1-25.
  30. Fischer K, Berntorp E. Targeting factor replacement therapy in severe hemophilia: which level is important? *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2015 Nov;41(8):860-3.
  31. Epstein J, Xiong Y, Woo P, Li-McLeod J, Spotts G. Retrospective analysis of differences in annual factor VIII utilization among haemophilia A patients. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2012 Mar;18(2):187-92.
  32. Ar MC, Vaide I, Berntorp E, Bjorkman S. Methods for individualising factor VIII dosing in prophylaxis. *European journal of haematology Supplementum*. 2014 Aug;76:16-20.
  33. Collins PW. Personalized prophylaxis. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2012 Jul;18 Suppl 4:131-5.
  34. Dargaud Y, Delavenne X, Hart DP, Meunier S, Mismetti P. Individualized PK-based prophylaxis in severe haemophilia. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2018 Mar;24 Suppl 2:3-17.

35. Coyle TE, Reding MT, Lin JC, Michaels LA, Shah A, Powell J. Phase I study of BAY 94-9027, a PEGylated B-domain-deleted recombinant factor VIII with an extended half-life, in subjects with hemophilia A. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2014 Apr;12(4):488-96.
36. Reding MT, Ng HJ, Poulsen LH, Eyster ME, Pabinger I, Shin HJ, et al. Safety and efficacy of BAY 94-9027, a prolonged-half-life factor VIII. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2017 Mar;15(3):411-9.
37. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Efmoroctocog alfa (ELOCTA®). Modul 3 A, Stand: 01.01.2016. 2016.
38. CSL Behring GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Lonoctocog alfa (AFSTYLA). Modul 3 A, Stand: 31.01.2017. 2017.
39. Shire Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®). Modul 3 A, Stand: 15.05.2018. 2018.
40. Octapharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Simoctocog alfa (Nuwiq®). Modul 3 A, Stand: 28.10.2014. 2014.
41. Novo Nordisk Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Turoctocog alfa (NovoEight®). Modul 3 A, Stand: 14.01.2014. 2014.
42. Deutsches Hämophileregister (DHR). Berichte nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG). Angaben zu Patienten mit angeborenen Hämostasestörungen der Jahre 2008 bis 2017 (aufgerufen am 07.12.2018). 2018; Available from: [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/dhr-deutsches-haemophileregister/deutsches-haemophileregister-dhr-tabellen-abbildungen-tfg21-2008-2017.zip;jsessionid=2ADA67E9F750D3C61F56AD8355458563.1\\_cid319?\\_\\_blob=publicationFile&v=15](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/dhr-deutsches-haemophileregister/deutsches-haemophileregister-dhr-tabellen-abbildungen-tfg21-2008-2017.zip;jsessionid=2ADA67E9F750D3C61F56AD8355458563.1_cid319?__blob=publicationFile&v=15).
43. Bundesversicherungsamt (BVA). Erläuterungen zur Festlegung von Morbiditätsgruppen, Zuordnungsalgorithmus, Regressionsverfahren und Berechnungsverfahren für das Ausgleichsjahr 2014. Bonn; 30.09.2013. 2013.
44. World Federation of Hemophilia (WFH). Report on the annual global survey 2016. 2017.
45. Deutsches Hämophileregister (DHR). Berichte nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG). Angaben zu Personen mit angeborenen Hämostasestörungen der Jahre 2008 bis 2012 (aufgerufen am 07.12.2018). 2013; Available from: [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/dhr-deutsches-haemophileregister/deutsches-haemophileregister-dhr-tabellen-abbildungen-tfg21-2008-2017.zip;jsessionid=2ADA67E9F750D3C61F56AD8355458563.1\\_cid319?\\_\\_blob=publicationFile&v=15](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/dhr-deutsches-haemophileregister/deutsches-haemophileregister-dhr-tabellen-abbildungen-tfg21-2008-2017.zip;jsessionid=2ADA67E9F750D3C61F56AD8355458563.1_cid319?__blob=publicationFile&v=15).
46. Orphanet. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. Listed in alphabetical order of disease or group of diseases. 2014.
47. World Federation of Hemophilia (WFH). Report on the annual global survey 2012. 2013.

48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Turoctocog alfa (3. Juli 2014). Berlin. 2014.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Simoctocog alfa (7. Mai 2015). Berlin. 2015.
50. Deutsches Hämophileregister (DHR). Protokoll der 14. Sitzung des DHR Ausschusses vom 24.02.2015 (im Rahmen der 59. Jahrestagung der GTH in Düsseldorf). 2015.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Efmorococog alfa (16. Juni 2016). Berlin. 2016.
52. World Federation of Hemophilia (WFH). Report on the annual global survey 2014. 2015.
53. World Federation of Hemophilia (WFH). Report on the annual global survey 2015. 2016.
54. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 218. Turoctocog alfa - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A14-04, Version: 1.0, Stand: 10.04.2014. 2014.
55. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 227. Simoctocog alfa - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A14-41, Version: 1.0, Stand: 11.02.2015. 2015.
56. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 376. Efmorococog alfa - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A15-54, Version: 1.0, Stand: 30.03.2016. 2016.
57. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung Deutschlands bis 2060. 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. 2015.
58. Schramm W, Rieger A. Morbidität und Mortalität der Hämophilie-Patienten in Deutschland. Update 2010/2011. Hamostaseologie. 2012;32(Suppl 1).
59. GKV Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung. Zuletzt aktualisiert: Juni 2018. 2018.
60. National Hemophilia Foundation (NHF). Hemophilia A (aufgerufen am 01.12.2018). 2018; Available from: <https://www.hemophilia.org/Bleeding-Disorders/Types-of-Bleeding-Disorders/Hemophilia-A>.
61. 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 Jan;16(1):20-32.
62. Baxalta Innovations GmbH. Fachinformation ADYNOVI 2 ml, Stand der Information: 02/2018. 2018.

63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Rurioctocog alfa pegol (1. November 2018). Berlin. 2018:1-4.

### 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 3-9 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 3.1). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Die nachfolgenden Angaben zur Behandlungsdauer beziehen sich auf die gesamte Zielpopulation, da die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen und die Zielpopulation identisch sind.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Damoctocog alfa pegol (Jivi®)	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel)	Kontinuierlich bei Prophylaxe	52–104 (alle 5 Tage, alle 7 Tage oder zweimal wöchentlich)	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>				
<b>Rekombinante Faktor VIII-Präparate</b>				
Efmoroctocog alfa (Elocta®)	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). ELOCTA kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	Kontinuierlich bei Prophylaxe	73–122 (alle 3-5 Tage)	1
Lonooctocog alfa (Afstyla®)	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). AFSTYLA kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	Kontinuierlich bei Prophylaxe	104–156 (2-3x wöchentlich)	1
Moroctocog alfa (ReFacto AF®)	Behandlung und Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). ReFacto AF ist zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern aller Altersstufen, einschließlich	Kontinuierlich bei Prophylaxe	122–183 (alle 2-3 Tage)	1

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

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)
	Neugeborener, geeignet.			
Octocog alfa (z. B. Kovaltry®) <sup>1</sup>	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Kovaltry kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	Kontinuierlich bei Prophylaxe	104–156 (2-3x pro Woche)	1
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel).	Kontinuierlich bei Prophylaxe	104 (2x wöchentlich)	1
Simoctocog alfa (z. B. Nuwiq®) <sup>2</sup>	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Nuwiq kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	Kontinuierlich bei Prophylaxe	122–183 (alle 2-3 Tage)	1
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). NovoEight® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	Kontinuierlich bei Prophylaxe	156–183 (alle 2 Tage oder 3x wöchentlich)	1
Ergänzende Darstellung der aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparate, da diese als potenzielle ZVT vom G-BA mitbenannt wurden				
Humanplasmatische Präparate (z. B. Fanhdi®) <sup>3</sup>	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII).	Kontinuierlich bei Prophylaxe	122–183 (alle 2-3 Tage)	1
<p>1: Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Kosten für Kovaltry®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.</p> <p>2: Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Kosten für Nuwiq®. Es ist ein weiteres Fertigarzneimittel verfügbar.</p> <p>3: Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Kosten für Fanhdi®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Alle Angaben basieren auf den aktuell gültigen Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel (1-9). Es wurde jeweils der Behandlungsmodus bei Patienten ab 12 Jahren berücksichtigt.

Gemäß den Fachinformationen kann die Behandlungsdauer bei Hämophilie A je nach Schweregrad unterschiedlich sein. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen einer bedarfsbezogenen (engl. *on-demand*) und einer prophylaktischen Therapie mit Faktor VIII. Die Bedarfstherapie ist eine Option bei Patienten mit milder oder mittelschwerer Hämophilie A und ist individuell verschieden. Die bisher verfügbare Evidenz liefert jedoch deutliche Hinweise, dass die prophylaktische Therapie einen Zusatznutzen (z. B. hinsichtlich schwerer Blutungen) gegenüber der bedarfsbezogenen Therapie in allen Altersgruppen aufweist (10). Mittlerweile empfehlen fast alle nationalen und internationalen Behandlungsleitlinien ein prophylaktisches Therapieregime bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (10-12). Aus diesen Gründen beziehen sich die Angaben in Tabelle 3-9 – und somit auch die weiteren Abschnitte und Tabellen – auf die kontinuierliche Prophylaxe mit Faktor VIII.

### **Damoctocog alfa pegol (Jivi®)**

Für die Prophylaxe (siehe Fachinformation zu Damoctocog alfa pegol, Abschnitt 4.2 zur Prophylaxe) (5) sollten sich „...*alle Behandlungsentscheidungen zur Bestimmung geeigneter prophylaktischer Behandlungsschemata [...] nach der klinischen Situation des jeweiligen Patienten und dem Ansprechen auf die Behandlung richten. Die Dosis zur Prophylaxe beträgt 45-60 I.E./kg alle 5 Tage. In Abhängigkeit von den klinischen Merkmalen des Patienten kann die Dosis auch 60 I.E./kg alle 7 Tage oder 30-40 I.E./kg zweimal wöchentlich betragen.*“ sowie „*Bei übergewichtigen Patienten sollte die maximale Prophylaxe Dosis pro Injektion zur Prophylaxe ca. 6.000 I.E. jedoch nicht überschreiten.*“ Damoctocog alfa pegol (Jivi®) „[...] darf bei zuvor unbehandelten Patienten und bei Patienten in einem Alter unter 12 Jahren nicht angewandt werden“. [...] Die Dosierung bei der Bedarfsbehandlung und Prophylaxe von jugendlichen Patienten entspricht der bei erwachsenen Patienten.“ (5)

### **Zweckmäßige Vergleichstherapien**

In den Fachinformationen der zweckmäßigen Vergleichstherapien finden sich zum Behandlungsmodus bei kontinuierlicher Prophylaxe für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren folgende Angaben<sup>5</sup>:

- **Efmoroctocog alfa (Elocta®)**: „*Bei der Langzeitprophylaxe beträgt die empfohlene Dosis 50 I.E./kg alle 3 bis 5 Tage. Die Dosis kann je nach Ansprechen des Patienten im Bereich zwischen 25 und 65 I.E./kg angepasst werden [...]. [...] Für Jugendliche ab 12 Jahren gelten die gleichen Dosierungsempfehlungen wie für Erwachsene.*“ (4)

---

<sup>5</sup> Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen (z. B. Fanhdi®) wird aus Sicht von BAYER nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen und nur aus Gründen der Vollständigkeit gelistet.

- **Lonoctocog alfa (Afstyla®):** „Die empfohlene Anfangsdosierung beträgt 20-50 I.E./kg AFSTYLA 2- bis 3-Mal wöchentlich. Die Dosierung kann je nach dem Ansprechen des Patienten angepasst werden. [...] Jugendliche ab 12 Jahren erhalten die gleiche Dosierung wie Erwachsene [...].“ (3)
- **Moroctocog alfa (ReFacto AF®):** „Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A betragen die üblichen Dosen 20 bis 40 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht in Intervallen von 2 bis 3 Tagen. In einigen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, können kürzere Verabreichungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.“ (9) Für Jugendliche ab 12 Jahren wird keine abweichende Dosierung empfohlen.
- **Octocog alfa (Kovaltry®):** „Übliche Dosen zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A für Jugendliche ( $\geq 12$  Jahre) und erwachsene Patienten sind 20 bis 40 I.E. Kovaltry pro kg Körpergewicht zwei- bis dreimal pro Woche. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.“ (6)
- **Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®):** „Zur Langzeitprophylaxe beträgt die empfohlene Dosis 40 bis 50 I.E. ADYNOVI pro kg Körpergewicht zweimal wöchentlich im Abstand von 3 bis 4 Tagen. Dosisanpassungen und die Häufigkeit der Verabreichung können auf Grundlage der erzielten FVIII-Spiegel und der individuellen Blutungsneigung in Betracht gezogen werden [...]. [...] Die prophylaktische Behandlung von Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren ist dieselbe wie für Erwachsene.“ (2)
- **Simoctocog alfa (Nuwiq®):** „Übliche Dosen zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A sind 20 bis 40 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht in Abständen von 2 bis 3 Tagen. In manchen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein. [...] Die Dosierung ist bei Erwachsenen und Kindern gleich; allerdings können bei Kindern kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen notwendig sein.“ (8)
- **Turoctocog alfa (NovoEight®):** „Zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A. Die üblichen empfohlenen Dosen betragen 20-40 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht alle zwei Tage oder 20-50 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht 3 Mal pro Woche. In einigen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein. [...] Bei pädiatrischen Patienten über 12 Jahren entsprechen die Dosierungsempfehlungen denen für Erwachsene.“ (7)

Ergänzend werden aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparate aufgeführt, da diese als potenzielle ZVT vom G-BA mitbenannt wurden:

- **Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen (z. B. Fanhdi®):** „Zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A beträgt die

*übliche Dosierung 20 bis 40 I. E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht im Abstand von 2–3 Tagen. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.“ (1)*

Die jeweiligen Angaben zum Behandlungsmodus sind in Tabelle 3-9 und Tabelle 3-10 zusammengefasst dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Damoctocog alfa pegol (Jivi®)	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel)	Kontinuierlich bei Prophylaxe	52-104
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>			
<b>Rekombinante Faktor VIII-Präparate</b>			
Efmoroctocog alfa (Elocta®)	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). ELOCTA kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	Kontinuierlich bei Prophylaxe	73-122
Lonococog alfa (Afstyla®)	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). AFSTYLA kann bei allen Altersgruppen angewendet	Kontinuierlich bei Prophylaxe	104-156

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	werden.		
Moroctocog alfa (ReFacto AF®)	Behandlung und Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). ReFacto AF® ist zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern aller Altersstufen, einschließlich Neugeborener, geeignet.	Kontinuierlich bei Prophylaxe	122-183
Octocog alfa (z. B. Kovaltry®) <sup>1</sup>	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Kovaltry kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	Kontinuierlich bei Prophylaxe	104-156
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII Mangel).	Kontinuierlich bei Prophylaxe	104
Simoctocog alfa (z. B. Nuwiq®) <sup>2</sup>	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Nuwiq kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	Kontinuierlich bei Prophylaxe	122-183
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). NovoEight® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	Kontinuierlich bei Prophylaxe	156-183
Ergänzende Darstellung der aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparate, da diese als potenzielle ZVT vom G-BA mitbenannt wurden			
Humanplasmatische Präparate (z. B. Fanhdi®) <sup>3</sup>	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII).	Kontinuierlich bei Prophylaxe	122-183

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
1: Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Kosten für Kovaltry®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.			
2: Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Kosten für Nuwiq®. Es ist ein weiteres Fertigarzneimittel verfügbar.			
3: Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Kosten für Fanhdi®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (I.E. pro kg KG)	Dosis / Patient / Behandlungstag (I.E.)*	Verbrauch (I.E.) pro Behandlungstag	Behandlungstage / Patient / Jahr	Durchschnittlicher Jahresverbrauch (Packung° / I.E.)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Damoctocog alfa pegol (Jivi®)	45-60 I.E./kg alle 5 Tage oder 60 I.E./kg alle 7 Tage oder 30-40 I.E./kg zweimal wöchentlich	<u>Erwachsene</u>	1 x 2.000	52-104	156 (52 x 3) /
		2.550-5.100	1 x 500		273.000
			bis		bis
	12-<18 Jahre	1.854-3.708	1 x 3.000		312 (104 x 3) /
			1 x 2.000		286.000
			1 x 250		
12-<18 Jahre	1.854-3.708	1 x 2.000	104 (52 x 2) /		
		bis	146.000		
		1 x 3.000	bis		
		1 x 500	156 (52 x 3) /		
		1 x 250	195.000		
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (I.E. pro kg KG)	Dosis / Patient / Behandlungstag (I.E.)*	Verbrauch (I.E.) pro Behandlungstag	Behandlungstage / Patient / Jahr	Durchschnittlicher Jahresverbrauch (Packung° / I.E.)
<b>Rekombinante Faktor VIII-Präparate</b>					
Efmoroctocog alfa (Elocta®)	25-65 I.E./kg	<u>Erwachsene</u> 2.125-5.525  <u>12-&lt;18 Jahre</u> 1.545-4.017	1 x 2.000 1 x 250 bis 1 x 3.000 1 x 2.000 1 x 500 1 x 250  1 x 1.500 1 x 250 bis 2 x 2.000 1 x 250	73-122	146 (73 x 2) / 164.250 bis 488 (122 x 4) / 701.500  146 (73 x 2) / 127.750 bis 366 (122 x 3) / 518.500
Lonooctocog alfa (Afstyla®)	20-50 I.E./kg	<u>Erwachsene</u> 1.700-4.250  <u>12-&lt;18 Jahre</u> 1.236-3.090	1 x 1.500 1 x 250 bis 2 x 2.000 1 x 250  1 x 1.000 1 x 250 bis 1 x 3.000 1 x 250	104-156	208 (104 x 2) / 182.000 bis 468 (156 x 3) / 663.000  208 (104 x 2) / 130.000 bis 312 (156 x 2) / 507.000
Moroctocog alfa (ReFacto AF®)	20-40 I.E./kg	<u>Erwachsene</u> 1.700-3.400  <u>12-&lt;18 Jahre</u> 1.236-2.472	1 x 1.500 1 x 250 bis 1 x 3.000 1 x 500  1 x 1.000 1 x 250 bis 1 x 2.000 1 x 500	122-183	366 (122 x 3) / 213.500 bis 366 (183 x 2) / 640.500  244 (122 x 2) / 152.500 bis 366 (183 x 2) / 457.500
Octocog alfa	20-40	<u>Erwachsene</u>	1 x 1.500	104-156	312 (104 x 3) /

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (I.E. pro kg KG)	Dosis / Patient / Behandlungstag (I.E.)*	Verbrauch (I.E) pro Behandlungstag	Behandlungstage / Patient / Jahr	Durchschnittlicher Jahresverbrauch (Packung° / I.E.)
(z. B. Kovaltry®) <sup>1</sup>	I.E./kg	1.700-3.400  <u>12-&lt;18 Jahre</u> 1.236-2.472	1 x 250 bis 1 x 3.000 1 x 500  1 x 1.000 1 x 250 bis 1 x 2.000 1 x 500		182.000 bis 312 (156 x 2) / 546.000  208 (104 x 2) / 130.000 bis 312 (156 x 2) 390.000
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)	40-50 I.E./kg	<u>Erwachsene</u> 3.400-4.250  <u>12-&lt;18 Jahre</u> 2.472-3.090	1 x 2.000 1 x 1.000 1 x 500 bis 2 x 2.000 1 x 250  1 x 2.000 1 x 500 bis 1 x 2.000 1 x 1.000 1 x 250	104	312 (104 x 3) / 364.000  bis 312 (104 x 3) / 442.000  208 (104 x 2) / 260.000 bis 312 (104 x 3) / 338.000
Simoctocog alfa (z. B. Nuwiq®) <sup>2</sup>	20-40 I.E./kg	<u>Erwachsene</u> 1.700-3.400  <u>12-&lt;18 Jahre</u> 1.236-2.472	1 x 1.000 1 x 500 1 x 250 bis 1 x 3.000 1 x 500  1 x 1.000 1 x 250 bis 1 x 2.500	122-183	366 (122 x 3) / 213.500  bis 366 (183 x 2) 640.500  244 (122 x 2) / 152.500 bis 183 (183 x 1) / 457.500
Turoctocog alfa (NovoEight®)	20-40 I.E./kg alle 2 Tage oder 20-50	<u>Erwachsene</u> 1.700- 4.250	1 x 1.500 1 x 250 bis	156	312 (156 x 2) / 273.000 bis

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (I.E. pro kg KG)	Dosis / Patient / Behandlungstag (I.E.)*	Verbrauch (I.E.) pro Behandlungstag	Behandlungstage / Patient / Jahr	Durchschnittlicher Jahresverbrauch (Packung° / I.E.)
	I.E./kg 3 mal wöchentlich		2 x 2.000 1 x 250		468 (156 x 3) 663.000
		<u>12-&lt;18 Jahre</u> 1.236-3.090	1 x 1.000 1 x 250 bis 1 x 3.000 1 x 250		312 (156 x 2) 195.000 bis 312 (156 x 2) 507.000
Ergänzende Darstellung der aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparate, da diese als potenzielle ZVT vom G-BA mitbenannt wurden					
Human-plasmatische Präparate (z. B. Fanhdi®) <sup>3</sup>	20-40 I.E./kg	<u>Erwachsene</u> 1.700-3.400	1 x 1.500 1 x 250 bis 2 x 1.500 1 x 500	122-183	244 (122 x 2) / 213.500 bis 549 (183 x 3) 640.500
		<u>12-&lt;18 Jahre</u> 1.236-2.472	1 x 1.000 1 x 250 bis 1 x 1.500 1 x 1.000		244 (122 x 2) / 152.500 bis 366 (183 x 2) / 457.500
<p>* Mittleres Körpergewicht (männlich) gemäß Mikrozensus 2017: Erwachsene: 85 kg; 12 bis einschließlich 17 Jahre: 61,8 kg.</p> <p>° Durchstechflaschen bzw. Fertigspritzen</p> <p>1: Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Kosten für Kovaltry®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.</p> <p>2: Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Kosten für Nuviq®. Es ist ein weiteres Fertigarzneimittel verfügbar.</p> <p>3: Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Kosten für Fanhdi®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.</p>					

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Der Verbrauch pro Gabe bzw. Injektion wird in internationalen Einheiten (I.E.) angegeben. Er berechnet sich aus den Dosierungsspannen pro Injektion (I.E./kg Körpergewicht) gemäß der jeweiligen Fachinformation und dem durchschnittlichen Körpergewicht der männlichen Bevölkerung für die relevanten Altersgruppen (Jugendliche ab 12 bis einschließlich 17 Jahren; Erwachsene ab 18 Jahren). Das durchschnittliche Körpergewicht wurde dem

Mikrozensus aus dem Jahr 2013 entnommen: Erwachsene ab 18 Jahren: 85 kg; Jugendliche ab 12 bis einschließlich 17 Jahren: 61,8 kg (13).

Für Damoctocog alfa pegol (Jivi<sup>®</sup>) beträgt die Dosis zur Prophylaxe 45-60 I.E./kg alle 5 Tage. In Abhängigkeit von den klinischen Merkmalen des Patienten kann die Dosis auch 60 I.E./kg alle 7 Tage oder 30-40 I.E./kg zweimal wöchentlich betragen. Für männliche Erwachsene mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 85 kg ergibt sich je nach Behandlungsmodus folgender Verbrauch pro Gabe bzw. Injektion:

- 45-60 I.E./kg alle 5 Tage: 3.825 I.E. - 5.100 I.E.
- 60 I.E./kg alle 7 Tage: 5.100 I.E.
- 30-40 I.E./kg zweimal wöchentlich: 2.550 I.E. - 3.400 I.E.

Für einen Jugendlichen mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 61,7 kg beträgt der Verbrauch pro Gabe bzw. Injektion entsprechend:

- 45-60 I.E./kg alle 5 Tage: 2.781 I.E. - 3.708 I.E.
- 60 I.E./kg alle 7 Tage: 3.708 I.E.
- 30-40 I.E./kg zweimal wöchentlich: 1.854 I.E. - 2.472 I.E.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch der prophylaktischen Therapie pro Patient wird die Anzahl an benötigten Durchstechflaschen nach wirtschaftlichster Stückelung dargestellt. Jedes Faktor VIII-Produkt wird standardmäßig als Injektionslösung in Durchstechflaschen mit unterschiedlichen I.E. (Packungsgrößen) vertrieben. Typische Stückelungen sind 250 I.E., 500 I.E., 1.000 I.E., 1.500 I.E., 2.000 I.E. und 3.000 I.E. „Wirtschaftlichste Stückelung“ bezeichnet hierbei die geringstmögliche Anzahl an Durchstechflaschen (Packungen), die benötigt wird, um die empfohlene Dosierung pro Gabe bzw. Injektion gemäß Fachinformation zu erreichen.

Für Damoctocog alfa pegol (Jivi<sup>®</sup>) ergibt sich gemäß Fachinformation und je nach Behandlungsmodus ein durchschnittlicher Verbrauch pro Gabe bzw. Injektion von 1.854 bis 3.708 I.E. für Jugendliche und 2.550 bis 5.100 I.E. für Erwachsene (5). Es sind folgende Durchstechflaschen (Packungsgrößen) verfügbar: 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E., 2000 I.E., 3000 I.E. Tabelle 3-12 gibt einen Überblick über die nach wirtschaftlichster Stückelung benötigte Anzahl an Durchstechflaschen pro Gabe bzw. Injektion und den durchschnittlichen Jahresverbrauch an Packungen und I.E.

Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel nach wirtschaftlichster Stückelung (Packungen)

Ziel- popu- lation	Behandlungs- modus	Dosierung (I.E./kg KG) je Injektion*		Wirtschaftlichste Stückelung (Packungen)					Jahresdurchschnitts- verbrauch (Packungen/I.E.) pro Patient
				250 I.E.	500 I.E.	1000 I.E.	2000 I.E.	3000 I.E.	
Erwachsene (≥18 Jahre)	45-60 I.E./kg alle 5 Tage	Min.	3.825	-	-	1	-	1	146 (73 x 2) / 292.000
		Max.	5.100	1	-	-	1	1	219 (73 x 3) / 383.250
	60 I.E./kg alle 7 Tage	Min.	5.100	1	-	-	1	1	156 (52 x 3) / 273.000
		Max.	5.100	1	-	-	1	1	156 (52 x 3) / 273.000
	30-40 I.E./kg zweimal wöchentlich	Min.	2.550	1	1	-	1	-	312 (104 x 3) / 286.000
		Max.	3.400	-	1	-	-	1	208 (104 x 2) / 364.000
Jugendliche (12-17 Jahre)	45-60 I.E./kg alle 5 Tage	Min.	2.781	-	-	-	-	1	73 (73 x 1) / 219.000
		Max.	3.708	1	1	-	-	1	219 (73 x 3) / 273.750
	60 I.E./kg alle 7 Tage	Min.	3.708	1	1	-	-	1	156 (52 x 3) / 195.000
		Max.	3.708	1	1	-	-	1	156 (52 x 3) / 195.000
	30-40 I.E./kg zweimal wöchentlich	Min.	1.854	-	-	-	1	-	104 (104 x 1) / 208.000
		Max.	2.472	-	1	-	1	-	208 (104 x 2) / 260.000

\* Mittleres Körpergewicht (männlich) gemäß Mikrozensus 2017: Erwachsene: 85 kg; 12 bis einschließlich 17 Jahre: 61,8 kg.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient stellt das mathematische Produkt aus der Anzahl an Behandlungstagen pro Patient pro Jahr und der Anzahl an Durchstechflaschen pro Behandlungstag nach wirtschaftlichster Stückelung dar. Dabei wurden mögliche Spannweiten des Verbrauchs (Unter- und Obergrenze), die sich gemäß Fachinformation ergeben können, berücksichtigt.

Für Damoctocog alfa pegol (Jivi®) ergibt sich gemäß Fachinformation für den Gesamtverbrauch eines Erwachsenen oder Jugendlichen pro Jahr eine Spanne von 52 Behandlungstagen im Minimum (60 I.E./kg alle 7 Tage) bis 104 Behandlungstage im Maximum (30-40 I.E./kg zweimal wöchentlich). Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro

Patient nach wirtschaftlichster Stückelung der Packungen variiert je nach Behandlungsmodus. Bei einem Erwachsenen beträgt er zwischen 146 Packungen im Minimum (bei einer Dosierung von 45 I.E./kg alle 5 Tage; zwei Packungen pro Gabe) und 312 Packungen im Maximum (bei einer Dosierung von 30 I.E./kg zweimal wöchentlich; drei Packungen pro Gabe). Für Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren reicht der Jahresdurchschnittsverbrauch von 73 Packungen im Minimum (45 I.E./kg alle 5 Tage; eine Packung pro Gabe) bis 219 Packungen im Maximum (60 I.E./kg alle 5 Tage; drei Packungen pro Gabe). Ober- und Untergrenze des durchschnittlichen Jahresverbrauchs liegen mit Spannweiten von 273.000 bis 383.250 I.E. bei Erwachsenen und 195.000 bis 273.750 I.E. bei Jugendlichen (12-17 Jahre) vergleichsweise eng bei einander.

Alle Angaben zum Behandlungsmodus entstammen den jeweiligen Fachinformationen. Die entsprechenden Wortlaute gemäß Fachinformation können auch dem Abschnitt 3.3.1 entnommen werden. Für die Packungsgrößen (I.E.) der jeweiligen Arzneimittel wurde die LAUER-TAXE® herangezogen (14).

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

*Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Herstellerabgabepreis in Euro inklusive Mehrwertsteuer)		Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro*
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Damoctocog alfa pegol (Jivi®)	250 I.E.	443,28 €	NA
	500 I.E.	886,55 €	
	1000 I.E.	1.773,10 €	
	2000 I.E.	3.546,20 €	
	3000 I.E.	5.319,30 €	

<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>			
<b>Rekombinante Faktor VIII-Präparate</b>			
Efmoroctocog alfa (Elocta®)	250 I.E.	280,25 €	NA
	500 I.E.	560,49 €	
	1000 I.E.	1.120,98 €	
	1500 I.E.	1.681,47 €	
	2000 I.E.	2.241,96 €	
	3000 I.E.	3.362,94 €	
Lonoctocog alfa (Afstyla®)	250 I.E.	276,08 €	NA
	500 I.E.	552,16 €	
	1.000 I.E.	1.104,32 €	
	1.500 I.E.	1.656,48 €	
	2.000 I.E.	2.208,64 €	
	3.000 I.E.	3.312,96 €	
Moroctocog alfa (ReFacto AF®)	250 I.E.	288,58 €	NA
	500 I.E.	577,15 €	
	1000 I.E.	1.154,30 €	
	2000 I.E.	2.308,60 €	
	3000 I.E.	3.462,90 €	
Octocog alfa (z. B. Kovaltry®) <sup>1</sup>	250 I.E.	326,54 €	NA
	500 I.E.	653,07 €	
	1000 I.E.	1.306,14 €	
	2000 I.E.	2.612,29 €	
	3000 I.E.	3.918,43 €	
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)	250 I.E.	348,08 €	NA
	500 I.E.	696,15 €	
	1000 I.E.	1.392,30 €	
	2000 I.E.	2.784,60 €	
Simoctocog alfa (z. B. Nuwiq®) <sup>2</sup>	250 I.E.	260,31 €	NA
	500 I.E.	520,63 €	
	1000 I.E.	1.041,25 €	
	2000 I.E.	2.082,50 €	
	2500 I.E.	2.603,13 €	
	3000 I.E.	3.123,75 €	
Turoctocog alfa (NovoEight®)	250 I.E.	246,93 €	NA
	500 I.E.	493,85 €	
	1000 I.E.	987,70 €	
	1500 I.E.	1.481,55 €	
	2000 I.E.	1.975,40 €	
	3000 I.E.	2.963,10 €	

Ergänzende Darstellung der aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparate, da diese als potenzielle ZVT vom G-BA mitbenannt wurden			
Humanplasmatische Präparate (z. B. Fanhdi®) <sup>3</sup>	250 I.E.	246,93 €	NA
	500 I.E.	493,85 €	
	1000 I.E.	987,70 €	
	1500 I.E.	1.481,55 €	
NA: Not applicable (nicht verfügbar) * Die Preise unterliegen nicht der AMPPreisV und es fällt kein Herstellerrabatt nach § 130a SGB V an 1: Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Kosten für Kovaltry®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar. 2: Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Kosten für Nuwiq®. Es ist ein weiteres Fertigarzneimittel verfügbar. 3: Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Kosten für Fanhdi®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar. Quelle: LAUER-TAXE® online; Stand 01.12.2018 (14)			

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

Die Angaben in Tabelle 3-13 basieren auf den Informationen der LAUER-TAXE® (Stand 01.12.2018). Es sind die Herstellerabgabepreise pro Packung inklusive Mehrwertsteuer (19%) abgebildet. Hierbei ist zu beachten, dass Faktor VIII-Produkte in der Regel nicht über öffentliche Apotheken, sondern überwiegend direkt über die behandelnden Ärzte bzw. über die Hämophiliezentren vertrieben werden. Hintergrund hierfür ist eine Ausnahmeregelung im Arzneimittelgesetz (AMG) § 47 (1) 2a) (15). Durch diese Ausnahmeregelung fallen für Faktor VIII-Produkte keine weiteren Zuschläge (Großhandelszuschlag, Apothekenzuschlag, Zuschlag zur Förderung der Sicherstellung des Notdienstes) an. Zudem sind Faktor VIII-Produkte von den Preisspannen und Preisen der Apotheken gemäß § 1 Absatz 3, Nr. 3 und 6 der Arzneimittelpreisverordnung (AMPPreisV) ausgenommen (16). Aus diesem Grund ist für diese Arzneimittel kein Herstellerrabatt nach § 130a SGB V zu berücksichtigen. Dies wurde auch in einem aktuellen Urteil des Bundessozialgerichtes bestätigt (B 6 KA 18/14 R) (17).

Gemäß dem Wirtschaftlichkeitsgebot sind Leistungserbringer dazu angehalten, den kostengünstigsten von mehreren rechtlich zulässigen Bezugswegen für Arzneimittel auszuwählen. Aus diesem Grund sind Kosten der Faktor VIII-Präparate auf Basis des Direktvertriebes (Herstellerabgabepreise inklusive der Mehrwertsteuer) dargestellt. Der Preis des günstigsten Präparates in der entsprechenden Wirkstärke ist angegeben.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3.1). 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 3-14: 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
Damoctocog alfa pegol (Jivi®)	Nicht zutreffend.			
Zweckmäßige Vergleichstherapie	Nicht zutreffend.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 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 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-16 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 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-7 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-8 (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 3-16: 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
Nicht zutreffend.				

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 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 3.2.4, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8) 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 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Damoctocog alfa pegol (Jivi <sup>®</sup> )	Erwachsene 12- < 18 Jahre	484.056,56 - 679.540,94 345.754,76 - 485.386,49	1.280.329.601,20 - 2.018.236.591,80 67.422.178,20 - 106.785.027,80
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>			
<b>Rekombinante Faktor VIII-Präparate</b>			
Efmoroctocog alfa (Elocta <sup>®</sup> )	Erwachsene 12- < 18 Jahre	184.120,97 - 786.367,47 143.205,20 - 581.228,13	486.999.952,43 - 2.335.511.385,90 27.925.013,03 - 127.870.188,60
Lonooctocog alfa (Afstyla <sup>®</sup> )	Erwachsene 12- < 18 Jahre	200.986,24 - 732.164,16 143.561,60 - 559.890,24	531.608.604,80 - 2.174.527.555,20 27.994.512,00 - 123.175.852,80
Moroctocog alfa (ReFacto AF <sup>®</sup> )	Erwachsene 12- < 18 Jahre	246.443,05 - 739.329,15 176.030,75 - 528.092,25	651.841.867,25 - 2.195.807.575,50 34.325.996,25 - 116.180.295,00
Octocog alfa (z. B. Kovaltry <sup>®</sup> )	Erwachsene 12- < 18 Jahre	237.718,21 - 713.154,62 169.798,72 - 509.396,16	628.764.660,16 - 2.118.069.233,28 33.110.750,40 - 112.067.155,20
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi <sup>®</sup> )	Erwachsene 12- < 18 Jahre	506.797,20 - 615.396,60 361.998,00 - 470.597,40	1.340.478.594,00 - 1.827.727.902,00 70.589.610,00 - 103.531.428,00
Simooctocog alfa (z. B. Nuwiq <sup>®</sup> )	Erwachsene 12- < 18 Jahre	222.306,88 - 666.920,63 158.790,63 - 476.371,88	588.001.684,38 - 1.980.754.256,25 30.964.171,88 - 104.801.812,50
Turoctocog alfa (NovoEight <sup>®</sup> )	Erwachsene 12- < 18 Jahre	269.642,10 - 654.845,10 192.601,50 - 500.763,90	713.203.354,50 - 1.944.889.947,00 37.557.292,50 - 110.168.058,00

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten pro Patient sind das mathematische Produkt der Anzahl der jeweiligen Behandlungstage pro Jahr und die Anzahl an Durchstechflaschen pro Behandlungstag nach wirtschaftlichster Stückelung (siehe Abschnitt 3.3.2 und 3.3.3). Für die Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind jeweils Spannen angegeben. Die Spannen ergeben sich aus den jeweiligen Spannen der Behandlungstage und denen der möglichen Dosierungen (I.E./kg) gemäß der jeweiligen aktuellen Fachinformation. Für das Körpergewicht wurde das durchschnittliche Körpergewicht für männliche Erwachsene bzw. Jugendliche gemäß der Daten des aktuellen Mikrozensus herangezogen (siehe Abschnitt 3.2.2). Die Jahrestherapiekosten für die GKV stellen das mathematische Produkt der Jahrestherapiekosten pro Patient und der Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation dar, getrennt dargestellt für die Altersgruppen „Erwachsene“ und „Jugendliche“. Entsprechend der Aufteilung des IQWiG wurden für „Erwachsene“ 2.645 bis 2.970 Patienten und für „Jugendliche“ 195 bis 220 Patienten in der GKV-Zielpopulation angenommen (18).

Die vollständige Kalkulation der Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel und den zweckmäßigen Vergleichstherapien ist im technischen Dokument „Damoctocog alfa pegol Modul 3A - Kalkulation Jahrestherapiekosten“ hinterlegt (19).

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Eine Behandlung mit Damoctocog alfa pegol (Jivi®) ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile sowie bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Maus- oder Hamsterproteine (5).

Zu Therapieabbrüchen in der realen Versorgung liegen bisher keine Daten vor. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass sich die Rate an Therapieabbrüchen bei Behandlung mit Damoctocog alfa pegol nicht bedeutend von der bisherigen Versorgungssituation unterscheidet.

Wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben, haben Patienten mit Hämophilie A eine starke Präferenz für Therapien mit einer möglichst geringen Anzahl an Injektionen. Bei einer Behandlung mit Damoctocog alfa pegol können die für eine effektive Prophylaxe benötigten Injektionen gegenüber anderen auf dem Markt befindlichen konventionellen Faktor VIII-Präparaten reduziert werden. Die meisten Faktor VIII-Präparate sind für eine Anwendung im Abstand von 2-3 Tagen oder 2-3x wöchentlich zugelassen (vgl. Abschnitt 3.3.1). Bei einer Anwendung im Abstand von 2-3 Tagen bedarf es über ein Jahr hinweg zwischen 122 und 183 Injektionen, bei einer Anwendung „2-3x wöchentlich“ zwischen 104 und 156 Injektionen. Für eine effektive Prophylaxe mit Damoctocog alfa pegol (Jivi®) werden dagegen lediglich 52 bis 104 Injektionen benötigt. Somit können unter Behandlung mit Damoctocog alfa pegol (Jivi®) innerhalb eines Jahres im Vergleich zu Faktor VIII-Ersatztherapien mit einem Behandlungsmodus „im Abstand von 2-3 Tagen“ bis zu 131 Injektionen (71,6%) bzw. mit einem Behandlungsmodus „2-3x wöchentlich“ bis zu 104 Injektionen (66,7%) vermieden werden. Aus diesem Grund kann davon ausgegangen werden, dass Damoctocog alfa pegol (Jivi®) einen wichtigen therapeutischen Bedarf aus Sicht des Patienten deckt.

Eine zuverlässige quantitative Abschätzung der Versorgungsanteile ist zum Zeitpunkt der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers nicht möglich, da bisher keine Daten zu Damoctocog alfa pegol (Jivi®) aus der realen Versorgung vorliegen.

*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.*

Es wird davon ausgegangen, dass der Versorgungsanteil von Damoctocog alfa pegol (Jivi®) in den nächsten fünf Jahren kontinuierlich ansteigen wird. Eine genaue Prognose ist mangels belastbarer Daten aus der realen Versorgung jedoch nicht möglich.

### **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.*

Angaben zum Behandlungsmodus, der Behandlungsdauer und des Verbrauchs (Abschnitte 3.3.1 und 3.3.2) wurden den Fachinformationen (<https://www.fachinfo.de/>) der entsprechenden Arzneimittel entnommen. Die Körperdurchschnittsgewichte wurden auf Basis des Mikrozensus des statistischen Bundesamtes in der aktuellen amtlichen Fassung von 2013 ermittelt (13). Die Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden der LAUER-TAXE® (finaler Stand: 01.12.2018) entnommen (14). Für die Herleitung der Jahrestherapiekosten wurden die bisherigen Nutzenbewertungsverfahren auf der Webseite des Gemeinsamen Bundesausschusses durchsucht (<https://www.g-ba.de/>).

### **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. Grifols Deutschland GmbH. Fachinformation Fanhdi® 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E./ 1500 I.E., Stand der Information: Dezember 2017. 2018.
2. Baxalta Innovations GmbH. Fachinformation ADYNOVI 2 ml, Stand der Information: 02/2018. 2018.
3. CSL Behring GmbH. Fachinformation AFSTYLA 250 I.E. / 500 I.E. / 1000 I.E. / 1500 I.E. / 2000 I.E. / 2500 I.E. / 3000 I.E., Stand der Information: 02/2018. 2018.
4. Swedish Orphan Biovitrum AB (publ). Fachinformation ELOCTA, Stand der Information: 16. November 2017. 2018.
5. Bayer AG. Fachinformation Jivi® 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E./3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Stand der Information: 22. November 2018. 2018.

6. Bayer AG. Fachinformation Kovaltry® 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E./ 2000 I.E./ 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Stand der Information: November 2017. 2018.
7. Novo Nordisk A/S. Fachinformation NovoEight®, Stand der Information: 07/2018. 2018.
8. Octapharma AB. Fachinformation Nuwiq Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Stand der Information: 03/2018. 2018.
9. Pfizer Europe MA EEIG. 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, Stand der Information: August 2018. 2018.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 305. Therapie von Hämophilie-Patienten. Rapid Report. Auftrag: A13-07, Version: 1.0, Stand: 28.05.2015 (aufgerufen am 28.09.2018). 2015. p. 1-312.
11. Bundesärztekammer (BÄK). Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten 4. überarbeitete und aktualisierte Auflage. Herausgegeben vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats. 2014.
12. 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 Jan;19(1):e1-47.
13. Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017 (erschieden am 2. August 2018); aufgerufen am 29.11.2018. 2018; [1-17]. Available from: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile).
14. Lauer-Fischer GmbH. LAUER-TAXE®, Stand der Information: 01.12.2018 (aufgerufen am 01.12.2018). 2018:1-51.
15. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (juris). Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG). Neugefasst durch Bek. v. 12.12.2005; zuletzt geändert durch Art. 1 G v. 18.7.2017 (aufgerufen am 09.12.2018). 2017; Available from: [https://www.gesetze-im-internet.de/amg\\_1976/AMG.pdf](https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/AMG.pdf).
16. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (juris). Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV). Zuletzt geändert durch Art. 6 G v. 4.5.2017 I 1050 (aufgerufen am 09.12.2018). 2017; Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/BJNR021470980.html>.
17. Bundessozialgericht. Urteil vom 13.5.2015, B 6 KA 18/14 R. Wirtschaftlichkeitsprüfung in der vertragsärztlichen Versorgung - Arzneikostenregress wegen unwirtschaftlicher Ordnungsweise - Wahl der kostengünstigsten Bezugsquelle - Direktbezug - Arzneimittelregress gegen Vertragsarzt wegen Nichtbeachtung des Wirtschaftlichkeitsgebots - kein Herstellerrabatt auf Gerinnungsfaktoren - Beschwer der beigeladenen Krankenkasse (aufgerufen am 09.12.2018). 2015; Available from: <https://juris.bundessozialgericht.de/cgi->

[bin/rechtsprechung/document.py?Gericht=bsg&Art=en&sid=1a54559f9bb0caff3b762bcfc41180d0&nr=14003&pos=0&anz=1](http://bin/rechtsprechung/document.py?Gericht=bsg&Art=en&sid=1a54559f9bb0caff3b762bcfc41180d0&nr=14003&pos=0&anz=1).

18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 218. Turoctocog alfa - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A14-04, Version: 1.0, Stand: 10.04.2014. 2014.
19. Bayer Vital GmbH. Damoctocog alfa pegol Modul 3A - Kalkulation Jahrestherapiekosten. 2018.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die folgenden Angaben sind den entsprechenden Abschnitten aus der Fachinformation von Jivi<sup>®</sup> sowie der deutschsprachigen (EU) Produktinformation entnommen (1, 2).

#### Qualifikationen von Ärzten und Ärztinnen

Die Behandlung sollte unter der Überwachung eines Arztes erfolgen, der mit der Behandlung von Hämophilie vertraut ist (1).

#### **Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung mit Damoctocog alfa pegol (Jivi<sup>®</sup>) sollte unter der Überwachung eines Arztes erfolgen, der mit der Behandlung von Hämophilie vertraut ist (1).

#### Überwachung der Therapie

Während der Behandlung wird eine geeignete Bestimmung der Faktor VIII-Spiegel empfohlen, um das Erreichen adäquater Faktor VIII-Spiegel zu bestätigen. Das Ansprechen einzelner Patienten auf Faktor VIII kann unterschiedlich sein und zu verschiedenen Halbwertszeiten und Recovery-Werten führen. Die nach Körpergewicht berechnete Dosis muss möglicherweise bei übergewichtigen Patienten angepasst werden. Insbesondere bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der Substitutionstherapie durch Gerinnungstests (Faktor VIII-Aktivität im Plasma) unerlässlich.

Wenn zur Bestimmung der Faktor VIII-Aktivität in Blutproben der Patienten ein *In-vitro*-Assay basierend auf der aktivierten Thromboplastinzeit (aPTT) im Einstufen-Gerinnungstest verwendet wird, kann die resultierende Faktor VIII-Aktivität im Plasma signifikant von dem verwendeten aPTT-Reagenz und dem verwendeten Referenzstandard beeinflusst werden, was eine Über- oder Unterschätzung der Faktor VIII-Aktivität zur Folge haben kann. Es können zudem signifikante Abweichungen zwischen den Ergebnissen eines mit spezifischen Reagenzien durchgeführten aPTT-basierten Einstufen-Gerinnungstests und dem chromogenen Test auftreten. Dies ist bei der Überwachung der Faktor VIII-Aktivität von Jivi bei einem Wechsel des Labors und/oder verwendeter Testreagenzien von großer Wichtigkeit. Dies gilt auch für modifizierte, lang wirksame Faktor VIII-Produkte.

Labore sollten ihre Methoden einer Genauigkeitsprüfung unterziehen, bevor sie die Aktivität von Jivi bestimmen. Eine Feldstudie deutet darauf hin, dass die Faktor VIII-Aktivität von Jivi im Plasma entweder mit Hilfe eines validierten chromogenen Tests oder eines Einstufen-Gerinnungstests mit spezifischen Reagenzien bestimmt werden kann. Bei Jivi können mit einigen Silica-basierten Einstufen-Gerinnungstests (z. B. APTT-SP, STA-PTT) zu geringe Werte für die Faktor VIII-Aktivität von Jivi in Plasmaproben bestimmt werden, während einige Reagenzien wie z. B. solche mit Kaolin-basierten Aktivatoren möglicherweise zu hohe Werte ergeben.

Die klinische Wirkung von Faktor VIII ist der wichtigste Aspekt bei der Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung. Möglicherweise ist eine Anpassung der individuellen Dosierung beim Patienten erforderlich, um zufriedenstellende klinische Ergebnisse zu erzielen. Falls die berechnete Dosis nicht zu den erwarteten Faktor VIII-Spiegeln führt oder Blutungen nicht durch die Verabreichung der berechneten Dosis gestillt werden können, sollten Inhibitoren von Faktor VIII im Blutkreislauf oder Anti-PEG-Antikörper in Betracht gezogen werden (1).

#### Behandlungsdauer

Üblicherweise ist die Hämophilietherapie mit Damoctocog alfa pegol (Jivi®) lebenslang erforderlich. Diese Angabe ist der deutschen Produktinformation, Anhang III B. Packungsbeilage unter „Dauer der Anwendung“ zu entnehmen (2).

#### Infrastruktur und Notfallmaßnahmen

Die Fachinformation von Damoctocog alfa pegol (Jivi®) enthält keine Angaben zu spezifischen Anforderungen an Infrastruktur oder Notfallmaßnahmen.

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sollten der Name und die Chargennummer des verabreichten Produktes dokumentiert werden.

#### Überempfindlichkeit

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen können bei Anwendung von Jivi auftreten. Das Arzneimittel kann Spuren von Maus- und Hamsterproteinen enthalten. Überempfindlichkeitsreaktionen können auch durch Antikörper gegen PEG bedingt sein (siehe Absatz Immunantwort auf PEG). Wenn Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, sollten die Patienten angewiesen werden, die Anwendung des Arzneimittels sofort abzubrechen und ihren Arzt zu kontaktieren. Die Patienten sollten entsprechend unterwiesen werden, um die ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion wie Nesselsucht, generalisierte Urtikaria, Brustenge, pfeifende Atmung, Hypotonie und Anaphylaxie zu erkennen. Gegebenenfalls ist eine symptomatische Behandlung der Überempfindlichkeit einzuleiten. Bei Anaphylaxie oder Schock sind die aktuellen medizinischen Behandlungsstandards zu befolgen.

### Inhibitoren

Die Bildung neutralisierender Antikörper (Inhibitoren) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Inhibitoren sind stets gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG-Immunglobuline, die in Bethesda Einheiten (B.E.) pro ml Plasma mittels modifizierten Bethesda-Assays quantifiziert werden. Das Risiko, Inhibitoren zu entwickeln, korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung sowie der Exposition gegenüber dem Faktor VIII. Dieses Risiko ist innerhalb der ersten 50 Expositionstage am größten, besteht allerdings lebenslang fort, wobei dies aber selten ist. In seltenen Fällen können sich Inhibitoren nach den ersten 50 Expositionstagen bilden.

Die klinische Relevanz der Inhibitorentwicklung ist abhängig vom Titer des Inhibitors, wobei niedrigtitrige Inhibitoren ein geringeres Risiko eines ungenügenden klinischen Ansprechens aufweisen als solche mit hohem Titer.

Ganz allgemein sollten alle Patienten, die mit Faktor VIII-Produkten behandelt wurden, sorgfältig mittels klinischer Befunde und mit geeigneten Labortests hinsichtlich der Entwicklung von Inhibitoren überwacht werden.

Wenn der erwartete Faktor VIII-Spiegel nicht erreicht wird oder die Blutung nicht durch die Verabreichung einer geeigneten Dosis gestillt werden kann, sollte der Patient auf Faktor VIII-Inhibitoren hin untersucht werden. Bei Patienten mit hohen Inhibitorspiegeln kann die Faktor VIII-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 Faktor VIII haben.

### Immunantwort auf PEG

Eine klinische Immunantwort in Verbindung mit Antikörpern gegen PEG, die sich in Symptomen einer akuten Überempfindlichkeitsreaktion und/oder einem Verlust der Arzneimittelwirksamkeit zeigte, wurde überwiegend in den ersten 4 Expositionstagen beobachtet. Niedrige Faktor VIII-Spiegel nach der Injektion ohne nachweisbare Faktor VIII-Inhibitoren deuten darauf hin, dass der Verlust der Arzneimittelwirksamkeit wahrscheinlich durch Anti-PEG-Antikörper verursacht wurde. In diesen Fällen sollte Jivi abgesetzt und die Patienten auf ein zuvor wirksames Faktor VIII-Produkt umgestellt werden.

Mit zunehmendem Alter wurde eine signifikante Abnahme des Risikos einer Immunantwort auf PEG beobachtet. Diese Wirkung könnte mit einer entwicklungsbedingten Veränderung des Immunsystems zusammenhängen, und auch wenn das Festlegen einer eindeutigen Altersgrenze für die Risikoänderung schwierig ist, tritt dieses Phänomen hauptsächlich bei jungen Kindern mit Hämophilie auf.

Die Bedeutung eines möglichen Risikos für betroffene Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktion gegen PEGylierte Proteine ist nicht bekannt. Aus den vorliegenden Daten geht hervor, dass der Titer der IgM-Antikörper gegen PEG bei den Betroffenen nach dem

Absetzen von Jivi abnahm und die Antikörper nach einiger Zeit nicht mehr nachweisbar waren. Eine Kreuzreaktivität der IgM-Antikörper gegen PEG mit anderen, nicht modifizierten Faktor VIII-Produkten wurde nicht beobachtet. Alle Patienten konnten mit ihren früher verwendeten Faktor VIII-Produkten erfolgreich behandelt werden.

#### Kardiovaskuläre Ereignisse

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

#### Katheter-assoziierte Komplikationen

Wenn ein zentralvenöser Katheter (ZVK) erforderlich ist, sollte das Risiko von ZVK-assoziierten Komplikationen einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und ZVK-assoziierten Thrombosen berücksichtigt werden.

#### Kinder und Jugendliche (sowie zuvor unbehandelte Patienten)

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten für Erwachsene und für Jugendliche.

Jivi darf bei Patienten unter 12 Jahren und bei zuvor unbehandelten Patienten nicht angewendet werden.

#### Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“. (1)

#### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es sind keine Wechselwirkungen von Es wurden keine Wechselwirkungen von Produkten mit humanem Gerinnungsfaktor VIII (rDNS) und anderen Arzneimitteln berichtet. (1).

#### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft und Stillzeit

Mit FVIII wurden keine tierexperimentellen Reproduktionsstudien durchgeführt. Aufgrund des seltenen Auftretens von Hämophilie A bei Frauen liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Faktor VIII während der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Daher sollte Faktor VIII während der Schwangerschaft und der Stillzeit nur nach eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden (1).

##### Fertilität

Nach wiederholter Gabe von Jivi an Ratten und Kaninchen in Studien zur systemischen Toxizität wurden keine behandlungsbedingten Wirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Wirkung auf die Fertilität beim Menschen ist nicht bekannt.

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Jivi hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (1).

*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 (2).

Folgende „Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen“ sind in Anhang IIC der deutschsprachigen (EU) Produktinformation zu Jivi® genannt (2):

- **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 II D der deutschsprachigen Produktinformation genannt (2):

- **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
Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Um die möglichen Auswirkungen einer PEG-Akkumulation im Plexus choroideus des Gehirns und anderer Gewebe/Organe zu untersuchen, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse einer nicht-interventionellen Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung gemäß eines vereinbarten Protokolls durchführen und vorlegen.	Das endgültige Studienprotokoll sollte innerhalb von 3 Monaten nach der Empfehlung des CHMP eingereicht werden.  Der endgültige Studienbericht sollte bis zum 31. Dezember 2028 eingereicht werden.

*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 von Damoctocog alfa pegol (BAY94-9027) wurde bei der EMA die Version 0.4 des EU Risk-Management-Plan (RMP) vom 10. September 2018 eingereicht (3).

#### Sicherheitsbedenken

Da zur Zeit der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers der *European Public Assessment Report* (EPAR) seitens der EMA noch nicht verfügbar ist, erfolgt die Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken entsprechend aus Abschnitt 1.2 *Risks considered important for Inclusion in the List of Safety Concerns in the RMP* des EU RMP (3).

<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	Entstehung von Faktor-VIII-Hemmkörpern Überempfindlichkeitsreaktionen Wirkungsverlust bei Antikörpern gegen Polyethylenglykol (PEG)
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>	Off-Label Anwendung Langfristige potenzielle Auswirkungen der PEG-Akkumulation im Plexus choroideus (Gehirn) und anderen Geweben/Organen Thromboembolische Ereignisse
<b>Fehlende Informationen</b>	Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz Anwendung bei Patienten mit Niereninsuffizienz Anwendung bei älteren Patienten über 65 Jahren Sicherheitsprofil bei schwangeren und stillenden Frauen

#### Pharmakovigilanzplan

Da zur Zeit der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers der EPAR seitens der EMA noch nicht verfügbar ist, werden laufende und geplante zusätzliche Studien bzw. Maßnahmen zur Pharmakovigilanz entsprechend *Table 2-1: On-going and planned additional Pharmacovigilance Activities* aus dem EU RMP berichtet (3). Der Übersicht halber werden diese Maßnahmen zur Risikominimierung im Folgenden tabellarisch dargestellt:

Tabelle 3-18: Maßnahmen zur Risikominimierung

Studie Status	Zusammenfassung der Ziele	Sicherheitsbedenken behandelt	Meilensteine	Fristen
<b>Kategorie 1</b> - Auferlegte zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die Voraussetzung für die Marktzulassung sind				

Studie Status	Zusammenfassung der Ziele	Sicherheitsbedenken behandelt	Meilensteine	Fristen
Prospektive multinationale PASS-Studie 20002	Erhebung von Langzeit-Sicherheitsdaten zur Untersuchung der potenziellen Auswirkungen einer PEG-Akkumulation im Plexus choroideus (Gehirn) und anderen Geweben/Organen	Potenzielle, unerwünschte Langzeitwirkungen mit PEG-Bezug	Protokoll-einreichung  Erster Patientenbesuch  Studienabschluss  Studienbericht	Dezember 2018  Q3 2019  2027  2028
<b>Kategorie 3 - Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b>				
Post-Marketing-Interventionsstudie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Jivi (Studie 19764). Die Daten werden zusammen mit Daten aus den Verlängerungen der Studien 13024 und 15912 zusammengefasst, um die Vorgabe „200 Patienten mit mindestens 100 WD“ zu erfüllen.	Eine Post-Marketing-Interventionsstudie wird benötigt, um die EMA-Richtlinien über die Anforderungen zur Beantragung der Marktzulassung für rekombinant oder aus Plasma hergestellte Faktor-VIII-Produkte zu erfüllen.	Entstehung von Faktor-VIII-Hemmkörpern // Überempfindlichkeit sreaktionen Wirkungsverlust bei Anti-PEG-Antikörpern	Abschlussbericht	2023
EUHASS-Register (Studie 14149)	Das EUHASS-Register ist ein von Forschern gepflegtes Register, das von der EU sowie von Bayer und anderen Herstellern von Faktor-VIII-Konzentratprodukten finanziert wird. EUHASS ist ein prospektives Sicherheitsüberwachungssystem für Hämophilie in Europa. Die teilnehmenden Zentren haben sich bereit erklärt, alle relevanten AEs bei ihren Patienten prospektiv zu melden. Zu den Ereignissen, die gemeldet werden sollen, gehören: neue Inhibitoren, Infektionen, allergische Reaktionen, Thrombosen, neue Malignome und Todesfälle.	Entstehung von Faktor-VIII-Hemmkörpern  Überempfindlichkeit sreaktionen  Potenzielle, unerwünschte Langzeitwirkungen mit PEG-Bezug  Anwendung bei Patienten mit Niereninsuffizienz  Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung	Aufnahme des ersten Patienten, der Damoctocog alfa pegol erhält  Vierteljährliche Listings  Jahresbericht	Q4 2018 - Q1 2019  Ein Quartal nach Ende des Berichtszeitraums (nach Übermittlung durch EUHASS)  Ein Jahr nach Ende des Berichtszeitraums (nach Über-

Studie Status	Zusammenfassung der Ziele	Sicherheits- bedenken behandelt	Meilensteine	Fristen
			Abschluss- bericht	mittlung durch EUHASS)  2024
Verlängerung der Studie 15912: Eine multizentrische, teilweise randomisierte, offene Phase-II/III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit einer bedarfsorientierten und prophylaktischen Behandlung mit Jivi bei schwerer Hämophilie A // PROTECT KIDs – Verlängerungsphase	Zur Bewertung der Langzeitsicherheit von Jivi über mindestens 100 akkumulierte WD  Bewertung zusätzlicher Sicherheitsparameter für die Nierensicherheit bei Patienten unter langfristiger PEG-Exposition	Entstehung von Faktor-VIII-Hemmkörpern  Überempfindlichkeitsreaktionen  Potenzielle, unerwünschte Langzeitwirkungen mit PEG-Bezug	Abschlussbericht	2020
Verlängerung der Studie 13024: Eine multizentrische, teilweise randomisierte, offene Phase-II/III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit einer On-Demand- und prophylaktischen Behandlung mit Jivi bei schwerer Hämophilie A // Patienten $\geq$ 12 Jahre – Verlängerungsphase	Zur Beurteilung der Langzeitsicherheit von Jivi über mindestens 100 akkumulierte WD  Bewertung zusätzlicher Sicherheitsparameter für die Nierensicherheit bei Patienten unter langfristiger PEG-Exposition	Entstehung von Faktor-VIII-Hemmkörpern  Überempfindlichkeitsreaktionen  Potenzielle, unerwünschte Langzeitwirkungen mit PEG-Bezug	Abschlussbericht	2020

### Maßnahmen zur Risikominimierung

Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung sind ausreichend, um die Sicherheitsbelange des Arzneimittels zu handhaben.

*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 Berichtlegung des vorliegenden Dossiers 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), die deutschsprachigen (EU) Produktinformation (2) sowie der EU Risk-Management-Plan (3). Der EPAR der EMA lag zur Zeit der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers noch nicht vor.

### **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. Bayer AG. Fachinformation Jivi® 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E./3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Stand der Information: 22. November 2018. 2018.
2. Bayer AG. Produktinformation (EU) zu Jivi® (Damoctocog alfa pegol) inkl. Anhänge I, II und III; Datum der Zulassungserteilung: 27.11.2018. 2018. p. 1-52.
3. Bayer AG. EU Risk Management Plan (RMP) - Damoctocog alfa pego BAY94-9027, Version 0.4, Date of Report: 10 SEP 2018. 2018:1-223.