

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Turoctocog alfa pegol (Esperoct®)

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 3 A

*Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei
Patienten im Alter von 12 Jahren und älter 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

Stand: 30.07.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	30
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	32
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	32
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	34
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	41
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	41
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	47
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	56
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	60
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	65
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	68
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	70
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	71
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	73
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	73
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	81
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	82
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	83
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	85
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	86
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	86
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	87
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	88

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in den G-BA-Beschlüssen der Indikation Hämophilie A	25
Tabelle 3-2: Übersicht über die Herleitung der Anzahl der Hämophilie A-Patienten (Inzidenz)	26
Tabelle 3-3: Übersicht über die Herleitung der Anzahl der Hämophilie A-Patienten (Prävalenz)	26
Tabelle 3-4: Modellierung der Inzidenzentwicklung	28
Tabelle 3-5: Modellierung der Prävalenzentwicklung	29
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	30
Tabelle 3-7: Berechnung der Zielpopulation von Patienten ≥ 12 Jahre	31
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	32
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-12: Verbrauchsberechnung pro Patient nach Altersgruppen für Turoctocog alfa pegol (Esperoct®)	51
Tabelle 3-13: Verbrauchsberechnung pro Patient nach Altersgruppen für Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)	52
Tabelle 3-14: Verbrauchsberechnung pro Patient nach Altersgruppen für Efmorococog alfa (Elocta®)	52
Tabelle 3-15: Verbrauchsberechnung pro Patient nach Altersgruppen für Damococog alfa pegol (Jivi®)	53
Tabelle 3-16: Verbrauchsberechnung pro Patient nach Altersgruppen für Octocog alfa (Helixate NexGen®)	53
Tabelle 3-17: Verbrauchsberechnung pro Patient nach Altersgruppen für Lonococog alfa (Afstyla®)	54
Tabelle 3-18: Verbrauchsberechnung pro Patient nach Altersgruppen für Morococog alfa (RefactoAF®)	54
Tabelle 3-19: Verbrauchsberechnung pro Patient nach Altersgruppen für Simococog alfa (Nuwiq®)	55
Tabelle 3-20: Verbrauchsberechnung pro Patient nach Altersgruppen für Turoctocog alfa (NovoEight®)	55

Tabelle 3-21: Verbrauchsberechnung pro Patient nach Altersgruppen für das aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparat Fanhdi®	56
Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	63
Tabelle 3-25: 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).....	64
Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	66
Tabelle 3-27: Richtlinien für die Behandlung von Blutungsepisoden mit Esperoct®	75
Tabelle 3-28: Richtlinien für die Dosierung von Esperoct® im perioperativen Management	75
Tabelle 3-29: Häufigkeit der Nebenwirkungen in klinischen Studien mit vorbehandelten Patienten (PTPs).....	79
Tabelle 3-30: Verpflichtende nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS)	83
Tabelle 3-31: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	83
Tabelle 3-32: Pharmakovigilanz-Plan	84
Tabelle 3-33: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung	85
Tabelle 3-34: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	87

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Vererbung der Hämophilie A bei einem hämophilen Mann und einer gesunden Frau.	14
Abbildung 3-2: Vererbung der Hämophilie A bei einem gesundem Mann und einer Konduktorin.	14
Abbildung 3-3: Vererbung der Hämophilie A bei einem hämophilen Mann und einer Konduktorin.	15
Abbildung 3-4: Modellierter Faktor VIII-Spiegel von Turoctocog alfa pegol im Vergleich zum Faktor VIII-Präparat mit Standard-Halbwertszeit.	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMG	Arzneimittelgesetz
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
BE	Bethesda-Einheiten
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CHO	<i>Chinese Hamster Ovary</i>
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DHR	Deutsches Hämophilieregister
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
EUHASS	<i>European Haemophilia Safety Surveillance</i>
FEIBA	aktiviertes Prothrombinkomplexkonzentrat (<i>Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
ITI	Immuntoleranz-Induktionstherapie
IU	<i>International Unit</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
Morbi-RSA	morbiditätsadjustierten Risikostrukturausgleich
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PASS	<i>Post-authorisation safety study</i>
Ph. Eur.	Europäisches Arzneibuch
PSUR	<i>Periodic safety update report</i>
PUPs	nicht-behandelten Patienten (<i>Previously untreated patients</i>)
PT	Bevorzugte Begriffe (<i>Preferred Terms</i>)
PTPs	zuvor behandelte Patienten (<i>Previously treated patients</i>)
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)

Abkürzung	Bedeutung
TFPI	<i>Tissue Factor Pathway Inhibitor</i>
vWF	von-Willebrand-Faktor
vWF:Rco	von-Willebrand-Faktor: Ristocetin-Cofaktor-Aktivität
WFH	<i>World Federation of Hemophilia</i>
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie
ZVK	zentraler Venenkatheter

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.

Turoctocog alfa pegol (Esperoct®) ist zugelassen für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) [1].

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für die Nutzenbewertung von Turoctocog alfa pegol sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein von der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) durchgeführtes Beratungsgespräch gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand am 09.11.2018 statt (Beratungsanforderung 2018-B-190). Für Turoctocog alfa pegol zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A hat der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

„rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate“ [2].

Novo Nordisk folgt der zVT, wobei insbesondere die von der zVT umfassten halbwegszeitverlängerten Faktor VIII-Präparate: Efmoroctocog alfa (Elocta®), Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) und Damoctocog alfa pegol (Jivi®) als geeignete zVT betrachtet werden [2-6].

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

Nicht zutreffend.

Es hat ein von der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführtes Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV am 09.11.2018 stattgefunden (Beratungsanforderung 2018-B-190), in dem die zVT festgelegt wurde. Novo Nordisk folgt der zVT, wobei insbesondere die von der zVT umfassten halbwertszeitverlängerten Faktor VIII-Präparate als geeignete zVT betrachtet werden [2].

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 Turoctocog alfa pegol (Esperoct[®]) entstammen der Fachinformation, die allgemeine Informationen zum Arzneimittel enthält [1].

Alle Angaben zur zVT wurden der Niederschrift des Beratungsgesprächs (Beratungsanforderung 2018-B-190) mit der Geschäftsstelle des G-BA am 09.11.2018 entnommen [2].

Zusätzlich wurden die Fachinformationen von Efmoroctocog alfa (Elocta[®]), Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) und Damoctocog alfa pegol (Jivi[®]) und die bereits veröffentlichten tragenden Gründe zu den Beschlüssen des G-BA aus dem Anwendungsgebiet „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A“ als Quellen verwendet [3-12].

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. Novo Nordisk (2019): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC), Turoctocog alfa pegol (Esperoct). [Zugriff: 25.06.2019]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190620145011/anx_145011_de.pdf.
2. G-BA (2018): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch, Beratungsanforderung 2018-B-190, Turoctocog alfa pegol zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII) - VERTRAULICH.
3. Swedish Orphan Biovitrum (2015): ELOCTA; Fachinformation. Stand: 11.2017 [Zugriff: 06.06.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Shire (2018): ADYNOVI 2 ml; Fachinformation. Stand: 02.2018 [Zugriff: 21.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Shire (2018): ADYNOVI 5 ml; Fachinformation. Stand: 02.2018 [Zugriff: 21.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Bayer (2018): Jivi[®] 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E./3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 11.2018 [Zugriff: 08.01.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

7. G-BA (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Simoctocog alfa. [Zugriff: 06.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3220/2015-05-07_AM-RL-XII_Simoctocog%20alfa_2014-11-15-D-140_TrG.pdf.
8. G-BA (2014): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Turoctocog alfa. [Zugriff: 06.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2871/2014-07-03_AM-RL-XII_Turoctocog%20alfa_2014-01-15-D-092_TrG.pdf.
9. G-BA (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lonoctocog alfa. [Zugriff: 06.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4484/2017-07-20_AM-RL-XII_Lonoctocog-alfa_D-273-TrG.pdf.
10. G-BA (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Efmoroctocog alfa. [Zugriff: 06.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3824/2016-06-16_AM-RL-XII_Efmoroctocog-alfa_D-195_TrG.pdf.
11. G-BA (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Rurioctocog alfa pegol. [Zugriff: 20.12.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5389/2018-11-01_AM-RL-XII_Rurioctocog-alfa-pegol_D-356_TrG.pdf.
12. G-BA (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Damocotcog alfa pegol. [Zugriff: 24.06.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5791/2019-06-20_AM-RL-XII_Damocotcog%20alfa%20pegol_D-425_TrG.pdf.

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

Die angeborene Hämophilie A, umgangssprachlich auch „Bluterkrankheit“ genannt, ist eine seltene Erbkrankheit, die aktuell nicht heilbar ist und lebenslänglich besteht. Sie ist durch einen Mangel an Blutgerinnungsfaktor VIII bzw. dessen verminderter Aktivität gekennzeichnet.

Hiervon abzugrenzen ist die erworbene Hämophilie, die dem klinischen Erscheinungsbild der angeborenen Hämophilie A zwar sehr ähnelt, aber im Gegensatz zur angeborenen Hämophilie durch Autoantikörper gegen den Faktor VIII bedingt ist [1]. Die erworbene Hämophilie A lässt sich nicht mit der Standard-Prophylaxe mit Turoctocog alfa pegol oder anderen Faktor VIII-Präparaten behandeln. Da die erworbene Hämophilie A somit auch nicht Gegenstand der Zulassung von Turoctocog alfa pegol ist, wird im Folgenden ausschließlich auf die angeborene Form näher eingegangen.

Faktor VIII ist ein essentieller Bestandteil der plasmatischen Gerinnung, die nach Verletzungen durch Blutgerinnsel-Bildung für eine Blutstillung sorgt und somit die Wundheilung einleitet. Es handelt sich bei Faktor VIII um ein Akutphaseprotein, das hauptsächlich über die Hepatozyten in der Leber synthetisiert wird [2]. Bei Hämophilie A-Patienten kommt es aufgrund eingeschränkter Aktivität des Gerinnungsfaktor VIII zu Störungen der Blutgerinnung und in Folge zu erhöhter Blutungsneigung (siehe Modul 2, Abschnitt 2.1.2). Die Hämophilie A wird entsprechend der verbliebenen Restaktivität des Faktor VIII in drei Schweregrade eingeteilt [2-4]:

- **Schwere Hämophilie A:** Faktor VIII-Restaktivität von < 1 %
- **Mittelschwere Hämophilie A:** Faktor VIII-Restaktivität von 1–5 %
- **Milde Hämophilie A:** Faktor VIII-Restaktivität von > 5–40 %

Die schwere Hämophilie A ist die häufigste Form und zeichnet sich durch ausgeprägte Blutungsneigung und Spontanblutungen aus, die primär in Knie-, Ellenbogen- und Sprunggelenken auftreten [2]. Durch rezidivierende Blutungen entstehen chronische Synovitiden (Entzündungen der Gelenkinnenhaut), die ihrerseits zu einer erhöhten Blutungsneigung führen und letztlich dauerhafte Gelenkschäden, die sogenannten hämophilen Arthropathien, verursachen können. Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A (Faktor VIII-Restaktivität von mehr als 1 %) haben seltener Spontanblutungen, aber weiterhin Blutungen nach leichten Traumata [2]. Bei der milden Hämophilie A zeigt sich die Blutungsneigung in der Regel nur bei schweren Verletzungen oder bei operativen Eingriffen. Spontane Blutungen oder durch kleine Traumata ausgelöste Blutungen kommen in der Regel nicht vor [2].

Vererbungsgang

Das Gen, das den Blutgerinnungsfaktor VIII kodiert, liegt auf dem X-Chromosom, d. h. die angeborene Hämophilie A wird X-chromosomal vererbt. Der Erbgang ist rezessiv und da Männer nur ein X-Chromosom besitzen, reicht ein defektes Faktor VIII-Gen aus, um die Hämophilie A zu verursachen. Frauen hingegen verfügen über zwei X-Chromosome und dadurch kann die Mutation eines Gens durch das funktionale Gen auf dem zweiten X-Chromosom kompensiert werden. Aus diesem Grund erkranken fast ausschließlich Männer und Jungen an der Hämophilie A. Frauen können als Konduktorinnen den Defekt in einem X-Chromosom an ihre Nachkommen vererben (siehe Abbildung 3-1–Abbildung 3-3). Söhne eines Hämophilie-Patienten und einer gesunden Partnerin sind immer gesund, alle Töchter sind hingegen Konduktorinnen (siehe Abbildung 3-1). Mit 50 %iger Wahrscheinlichkeit sind Töchter einer Konduktorin und eines gesunden Partners selbst auch Konduktorinnen, wohingegen Söhne, die von diesem Paar stammen, mit gleicher Wahrscheinlichkeit von Hämophilie A betroffen sind (siehe Abbildung 3-2) [5]. Im sehr seltenen Fall eines hämophilen Vaters und einer Konduktorin als Mutter kann auch eine Tochter auf beiden X-Chromosomen ein defektes Faktor VIII-Gen tragen und dadurch an Hämophilie A erkranken (siehe Abbildung 3-3). Männliche Nachfahren dieser homozygoten Hämophilie-Patientin wären, unabhängig vom Genotyp des Vaters, zu 100 % erkrankt und Töchter immer Konduktorinnen. Außerdem können auch Konduktorinnen eine verringerte Aktivität des Gerinnungsfaktor VIII aufweisen, wenn ihr gesundes Gen die durch das defekte Gen verminderte Faktor VIII-Aktivität nur unzureichend kompensiert [6, 7].

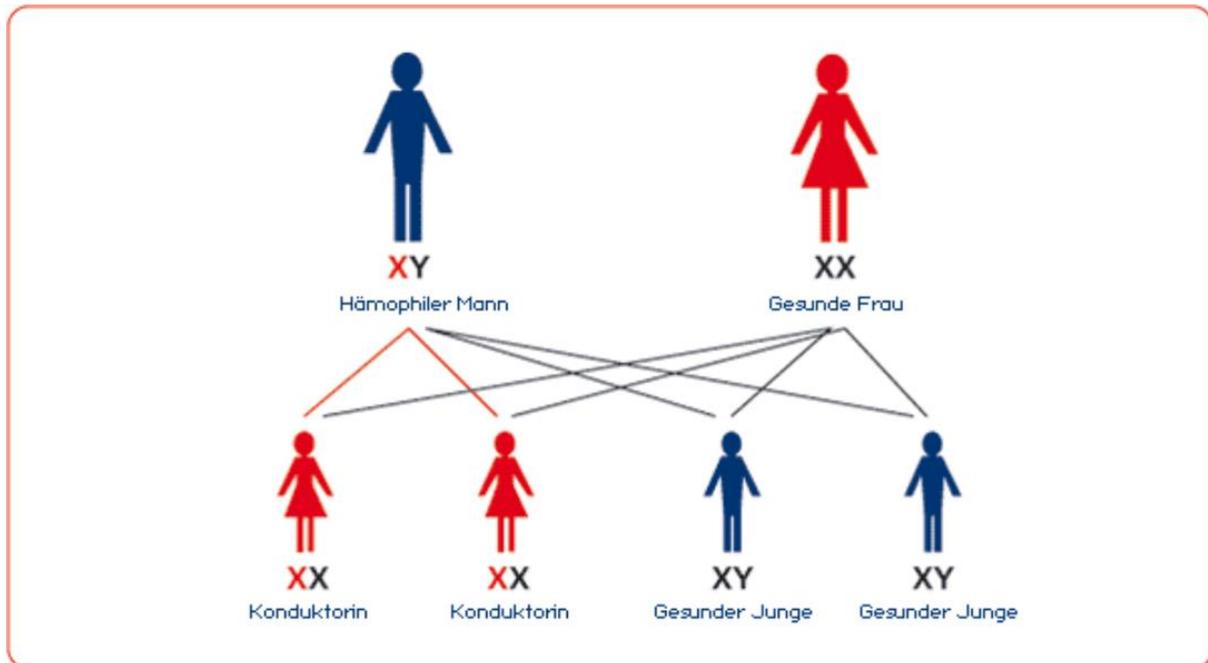


Abbildung 3-1: Vererbung der Hämophilie A bei einem hämophilen Mann und einer gesunden Frau.

Rotes X = X-Chromosom mit defektem Faktor VIII-Gen

Quelle: Novo Nordisk, eigene Darstellung

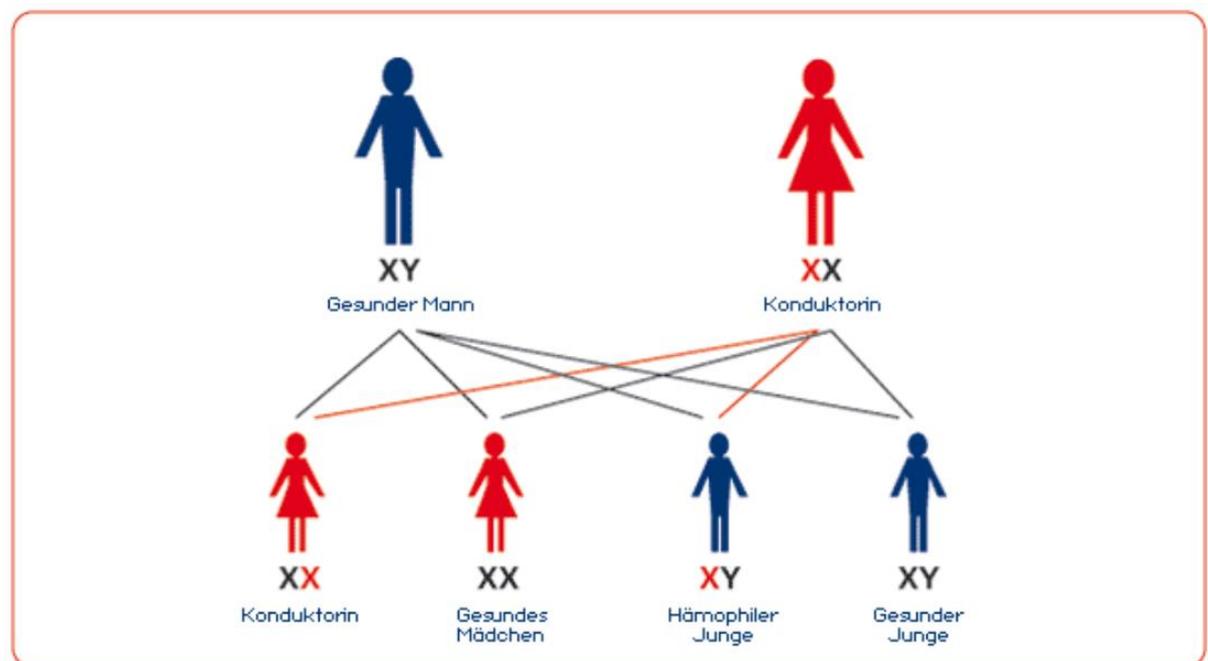


Abbildung 3-2: Vererbung der Hämophilie A bei einem gesunden Mann und einer Konduktorin.

Rotes X = X-Chromosom mit defektem Faktor VIII-Gen

Quelle: Novo Nordisk, eigene Darstellung

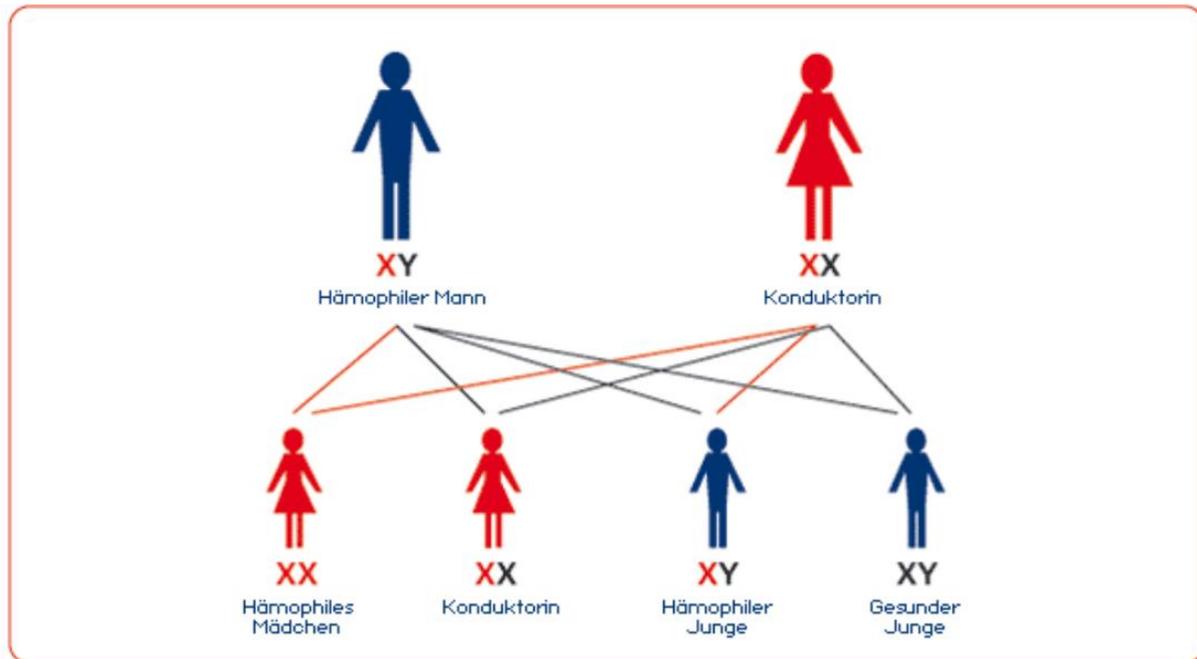


Abbildung 3-3: Vererbung der Hämophilie A bei einem hämophilen Mann und einer Konduktorin.

Rotes X = X-Chromosom mit defektem Faktor VIII-Gen

Quelle: Novo Nordisk, eigene Darstellung

Ätiologie

Die angeborene Hämophilie A beruht auf einer Mutation im Faktor VIII-Gen, die zur Funktionsminderung oder zum kompletten Funktionsverlust des Gerinnungsfaktor VIII führt. Bei ca. zwei Drittel aller Patienten ist die Familienanamnese in Bezug auf Hämophilie A positiv, d. h., dass bereits andere Familienmitglieder unter Hämophilie leiden. Ein Drittel aller Hämophilie A-Fälle scheint allerdings durch Neumutationen zu entstehen [3]. Dabei kann die Neumutation bereits unentdeckt bei der Mutter (oder ihren weiblichen Vorfahren) stattgefunden haben. Für 80 % der Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne positive Familienanamnese scheint die Krankheit auf diesem Weg entstanden zu sein [8]. Die Art der Mutation im Faktor VIII-Gen, beispielsweise die Größe einer Deletion, beeinflusst den Schweregrad der Hämophilie A [9, 10].

Klinische Symptomatik

Die klinische Symptomatik der Hämophilie A ist abhängig von ihrem Schweregrad. Dieser zeigt sich schon im frühen Kindesalter. Ein verlängertes Nachbluten bei der Blutabnahme von Säuglingen oder bei Beschneidungen können bereits erste Hinweis auf Hämophilie sein [5]. Bei der mittelschweren Hämophilie A manifestieren sich die ersten Symptome bei diesen Patienten meist in einem Alter, in dem sich betroffene Kinder mehr bewegen, typischerweise bei den ersten Gehversuchen. So liegt der Median des Alters der Kinder bei der Erstmanifestation der schweren Form bei 7 Monaten, bei der mittelschweren Form bei 12 Monaten und bei der milden Form bei 44 Monaten [11]. Der Diagnosezeitpunkt ist allerdings stark von der Familienanamnese abhängig, da bei positiver Familienanamnese eine labortechnische Untersuchung zur Abklärung der Hämophilie auch unabhängig von Blutungsereignissen durchgeführt wird.

Bei der schweren Form der Hämophilie A kommt es zu häufigen Spontanblutungen, überwiegend in Gelenken und Muskeln [3]. Die Hauptlokalisationen dieser Gelenkblutungen sind die Sprunggelenke sowie die Ellenbogen- und die Kniegelenke [3]. Gelenkblutungen sind mit Schmerzen und Bewegungseinschränkungen verbunden und führen unbehandelt zu Gelenkschwellungen und Entzündungsreaktionen. Rezidivierende intraartikuläre Blutungen verursachen bei unzureichender oder ausbleibender Behandlung degenerative Veränderungen des Gelenkknorpels, Synovitiden, Muskelatrophien und -kontrakturen, so dass bei Chronifizierung das Vollbild einer Hämophilie-bedingten Arthropathie entstehen kann [3]. Hauptlokalisationen der Muskelblutungen sind die Unterarm- und die Unterschenkelmuskulatur, die Oberschenkelmuskulatur und der Musculus iliopsoas. Die Einblutung in den Musculus iliopsoas geht mit Bauchschmerzen, Beugestellung im Hüftgelenk, Läsion des Nervus femoralis und häufig auch mit Fieber und Leukozytose einher [3]. Blutungen können sich auch als Makrohämaturie in den ableitenden Harnwegen, als gastrointestinale Blutungen, große subkutane Hämatome oder seltener als Blutungen in den Mundhöhlenboden mit Atem- und Schluckbeschwerden manifestieren. Zerebrale Blutungen treten heutzutage ausgesprochen selten auf und spielen nur noch eine Rolle bei schweren Verletzungen, waren aber in der Vergangenheit vor der Behandlungsmöglichkeit mit Faktor VIII-Präparaten, die häufigste blutungsbedingte Todesursache bei Hämophilie-Patienten [12]. Unbehandelt können bei Patienten mit schwerer Hämophilie A bereits Bagateltraumata oder kleinste chirurgische Eingriffe zu massiven Blutungen mit potentiell tödlichem Ausgang führen [13].

Bei der mittelschweren Hämophilie A sind Spontanblutungen seltener und verlängerte Blutungsepisoden sind in der Regel bei leichten Verletzungen oder bei chirurgischen Eingriffen zu erwarten [3].

Patienten mit milder Hämophilie A leiden selten unter Spontanblutungen und verlängerte Blutungsepisoden manifestieren sich überwiegend nur nach schweren Verletzungen oder größeren Operationen [3].

Diagnostik

Bei Verdacht auf Hämophilie A wird zunächst die Eigenanamnese des Patienten einschließlich der aufgetretenen Blutungslokalisationen und -häufigkeiten erhoben. Zusätzlich wird die Familienanamnese erfragt, da sie Hinweise auf eine familiäre Vorbelastung des Patienten liefern kann [14, 15]. Labordiagnostisch zeigt sich bei Hämophilie A eine verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) als Ausdruck einer Störung des intrinsischen Blutgerinnungssystems bei normaler Prothrombinzeit (Quick-Wert) und Thrombinzeit [3, 6]. Die Blutungszeit und die von-Willebrand-Faktor (vWF):Ristocetin-Cofaktor-Aktivität (vWF:Rco) sind ebenfalls normal, was eine differentialdiagnostische Abgrenzung zu dem von-Willebrand-Jürgens-Syndrom erlaubt [16]. Die Sicherung der Diagnose der Hämophilie A erfolgt durch Bestimmung der Aktivität des Gerinnungsfaktor VIII [3].

Natürlicher Krankheitsverlauf

Hämophilie A-Patienten hatten vor Einführung der Behandlung mit Faktor VIII-Präparaten Ende der 1960er Jahre eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität und eine nur geringe Lebenserwartung. Häufige Gelenkblutungen führten bereits im Kindesalter zu allmählicher Gelenkzerstörung, die mit Schmerzen und zunehmender Bewegungseinschränkung einhergingen [13]. Die meisten Patienten starben vor dem Erreichen des 20. Lebensjahres an unstillbaren spontanen oder traumatisch bedingten inneren Blutungen. Die häufigste Todesursache war auf intrakranielle Blutungen zurückzuführen [13].

Therapie

Bei der Hämophilie A ist die Aktivität des Faktor VIII durch eine Mutation im Faktor VIII-Gen vermindert oder sie fehlt gänzlich. Als genetische Erkrankung betrifft diese Mutation des Faktor VIII-Gens daher alle Zellen, die Faktor VIII produzieren. Die gegenwärtige Standard-Therapie besteht darin, den Faktor VIII zu substituieren.

Lebertransplantation

Derzeit ist eine Heilung der angeborenen Hämophilie A nur im Fall einer, bei schwerer Lebererkrankung indizierten, Lebertransplantation möglich. Da Faktor VIII hauptsächlich in der Leber gebildet wird, kann eine Lebertransplantation (von einem nicht-hämophilen Spender) für einen ausreichenden Anstieg der Faktor VIII-Aktivität sorgen [17, 18]. Dennoch stellt die Lebertransplantation aufgrund der damit einhergehenden hohen Risiken und des Mangels an Spenderorganen keine Standard-Behandlungsoption für Patienten mit Hämophilie A dar [19, 20].

Gentherapie

Aus einer aktuellen Übersichtsarbeit sowie einer orientierenden Recherche im Studienregister clinicaltrials.gov ergibt sich, dass sich Gentherapien zur Behandlung der Hämophilie A in der klinischen Entwicklung befinden [21, 22]. Beispielsweise untersucht derzeit eine Phase 3-Studie die Sicherheit und Wirksamkeit von Valoctogene Roxaparvovec [23]. Es handelt sich dabei um ein adeno-assoziiertes Virus, das durch Transfektion ein funktionelles Faktor VIII-Gen in Leberzellen von Hämophilie A-Patienten einschleusen kann und dadurch eine langfristige endogene Produktion von funktionalem Faktor VIII (neben dem funktionslosen Faktor VIII) ermöglicht [24]. Ziel dieser Therapie ist es, auf Faktor VIII-Substitution durch Injektionen vollständig verzichten zu können. Mit SPK-8011, AAV2/8-HLP-FVIII-V3, BAY2599023 (DTX201), BAX 888 und SB-525 befinden sich zusätzlich noch weitere Gentherapien mit ähnlichem Wirkmechanismus in der klinischen Entwicklung [21, 25-29]. Die Gentherapien zur Behandlung der Hämophilie A befindet sich in einem fortgeschrittenen klinischen Entwicklungsstadium. Wann eine Marktzulassung in Europa stattfinden wird, kann allerdings aktuell noch nicht abgesehen werden.

Faktor VIII-Substitution

Die Behandlung der Hämophilie A erfolgt entweder symptomatisch oder prophylaktisch. Die symptomatische Bedarfsbehandlung, die sogenannte „On-demand“-Therapie, wird bei auftretenden Blutungen durchgeführt und zielt zusammen mit zusätzlichen Maßnahmen zur lokalen Blutstillung durch eine frühzeitige Faktor VIII-Gabe darauf ab, eine Blutung möglichst schnell zu beenden [2, 3, 13, 30]. Im Gegensatz dazu soll die prophylaktische Faktor-Gabe das Auftreten von Blutungen von vornherein verhindern [2]. Chirurgische Eingriffe stellen zusätzlich eine besondere Herausforderung an die Bedarfsbehandlung der Hämophilie A. Zur Durchführung eines chirurgischen Eingriffes reicht ein alleiniges reguläres Prophylaxe-Regime nicht aus. Es wird empfohlen, die Faktor VIII-Plasma-Aktivität durch Substitution vor kleineren chirurgischen Eingriffen auf $\geq 50\%$ und vor großen chirurgischen Eingriffen auf $\geq 80\%$ anzuheben [2, 3].

Heute werden Patienten mit schwerer Hämophilie überwiegend prophylaktisch behandelt [2]. Das Ziel des prophylaktischen Therapieregimes besteht darin, die Faktor VIII-Aktivität des Patienten durch regelmäßige Gabe von Faktor VIII in den Bereich einer mittelschweren Hämophilie A anzuheben, bei der die Faktor VIII-Aktivität dauerhaft über 1 % liegt [3]. Da dieses Therapieziel sich als nicht ausreichend herausgestellt hat um langfristige Gelenkschäden zu vermeiden, werden in den letzten Jahren Zieltalspiegel von 3–5% empfohlen [31-33]. Außerdem besteht ein Zusatznutzen der prophylaktischen gegenüber der anlassbezogenen Behandlung mit Faktor VIII hinsichtlich der Vermeidung schwerer Blutungen und Schmerzen sowie der Aufrechterhaltung des allgemeinen Gesundheitszustandes [34]. Darüber hinaus führt die Prophylaxe zu weniger Blutungen und in der Folge zu einem besseren Gelenkstatus mit weniger dauerhaften Gelenkschäden [35, 36].

Behandlung von Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern

Die gegenwärtige Hämophilie A-Behandlung mit Faktor VIII-Präparaten wird insbesondere durch die Bildung neutralisierender Hemmkörper gegen den substituierten Faktor VIII erschwert. Die Hemmkörperbildung gilt als schwerwiegendste und häufigste Komplikation bei der Behandlung von Hämophilie-Patienten. Neutralisierende Hemmkörper sind gegen den substituierten Faktor VIII gerichtete allogene Antikörper. Der Anteil der Hämophilie A-Patienten mit Hemmkörperbildung liegt abhängig von verschiedenen Risikofaktoren, wie etwa dem Schweregrad der Hämophilie, dem Alter, der Anzahl der Expositionstage, der Faktor VIII-Genmutation und dem familiären Auftreten von Hemmkörpern, bei ca. 15–30 % [37-39]. Der Hemmkörpertiter wird mittels des Bethesda-Tests bestimmt und wird in Bethesda-Einheiten (BE) angegeben, wobei Patienten mit Hemmkörper-Titern < 5 BE/ml als Low-Responder und Patienten mit Hemmkörper-Titern ≥ 5 BE/ml als High-Responder klassifiziert werden [2].

Die Behandlung von Patienten mit Hemmkörperbildung ist komplex und es wird zwischen der symptomorientierten Blutungsbehandlung und der Immuntoleranz-Induktionstherapie (ITI), die zur dauerhaften Elimination des Hemmkörpers führen kann, unterschieden [40]. Bei Low-Respondern wird zunächst versucht, durch eine hochdosierte Gabe von Faktor VIII-Präparaten eine hämostatisch wirksame Faktor VIII-Aktivität zu erreichen. Ist dies nicht erfolgreich, soll zusätzlich aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat (FEIBA[®], *Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity*) oder alternativ das rekombinante Faktor VIIa-Präparat Eptacog alfa (aktiviert) (NovoSeven[®]) verabreicht werden [2]. Bei High-Respondern ist die hochdosierte Gabe von Faktor VIII nicht wirksam und es sollte sofort FEIBA[®] oder NovoSeven[®] eingesetzt werden [2]. Letztlich kann aber lediglich die ITI zur dauerhaften Elimination von Hemmkörpern führen [40]. Sie zielt darauf ab, ein normales Ansprechen auf Faktor VIII-Präparate bei den betroffenen Patienten wiederherzustellen und ist besonders bei High-Respondern angezeigt [2]. Bei Versagen der ITI bleibt bisher lediglich die Behandlung mit FEIBA[®], Susoctocog alfa (Obizur[®]) oder NovoSeven[®], wobei seit kurzem auch Faktor VIII-Mimetika zur Verfügung stehen, die bei Hämophilie A mit Faktor VIII-Hemmkörpern eingesetzt werden können.

Faktor VIII-Mimetika und Inhibitoren von Gerinnungshemmern

In der Gerinnungskaskade liegt die entscheidende Funktion des aktivierten Faktor VIII, durch Komplexbildung mit aktiviertem Faktor IX, in der Aktivierung von Faktor X (siehe Modul 2, Abschnitt 2.1.2). Eine Alternative zu der oben beschriebenen Faktorersatztherapie der Hämophilie A ist die Therapie mit dem bispezifischen monoklonalen Antikörper Emicizumab (Hemlibra[®]), der die Funktion des Faktor VIII im Faktor VIII/Faktor IX-Komplexe nachahmt [41]. Hemlibra[®] bringt die Faktoren IXa und X in räumliche Nähe zueinander, wodurch Faktor X auch in Abwesenheit von Faktor VIII aktiviert wird [42]. Mit Hemlibra[®] ist das erste Faktor VIII-Mimetika kürzlich auch für die Behandlung von Hämophilie A-Patienten ohne Hemmkörper in der EU zugelassen worden [41].

Weitere Ansätze zur Behandlung der Hämophilie A, die ebenfalls ohne Faktor VIII-Substitution auskommen, sind derzeit in der Entwicklung. Diese Therapien werden auch „*Non-Factor Replacement*“-Therapien genannt. Dazu gehört Concizumab, das als humanisierter monoklonaler *Tissue Factor Pathway Inhibitor* (TFPI)-Antikörper, die Aktivität des TF-Faktor VIIa-Komplexes verlängert und dadurch zu einer verstärkten Thrombin-Bildung führt [42-44]. Mit ähnlichem Wirkmechanismus befinden sich BAY1093884 und PF-06741086 in der klinischen Entwicklung [42, 45, 46]. Zusätzlich ist mit Fitusiran ein weiterer Wirkstoff in der Entwicklung, der durch RNA-Interferenz die Plasmakonzentration des Gerinnungshemmstoffs Antithrombin senkt, um so eine ausreichende Thrombin-Bildung zu erreichen [42, 47].

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.

Alle in Deutschland zugelassenen Faktor VIII-Präparate im Anwendungsgebiet „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel)“ ersetzen den physiologischen Faktor VIII und haben somit alle den gleichen Wirkmechanismus. Da Hämophilie-Patienten bereits seit den 1960er Jahren mit Blutgerinnungsfaktor-Konzentraten behandelt werden, gilt ihr Wirkmechanismus in der medizinischen Wissenschaft als allgemein bekannt und ihr therapeutischer Nutzen als belegt [48]. Daher können im Prinzip alle zugelassenen Faktor VIII-Präparate zuverlässig für die Prophylaxe und die Behandlung von Blutungen eingesetzt werden. Wesentliche Ziele dieser Behandlung mit Blutgerinnungsfaktoren sind laut Leitlinie wie folgt definiert: Verhütung und Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und Folgeschäden, die Erhaltung oder Wiederherstellung der Gelenkfunktion sowie die Integration der Erkrankung in ein normales soziales Leben [2, 34].

Verhindern von Blutungsepisoden

Diese Behandlungsziele werden trotz der Vielzahl an verfügbaren Faktor VIII-Präparaten nicht bei allen Patienten vollständig erreicht. Aktuell leiden Patienten mit schwerer Hämophilie trotz prophylaktischer Behandlung unter Gelenkblutungen [49]. Dies kann teilweise darauf zurückzuführen sein, dass die Therapien mit Faktor VIII-Präparaten mit Standardhalbwertszeit Blutungen wegen niedriger Talspiegel nicht dauerhaft verhindern können [31, 36, 50]. Zu den Blutungsepisoden, die unter prophylaktischer Behandlung auftretenden können, zählen sowohl traumatische als auch spontane Blutungen. Die traumatischen Blutungen hängen mit dem individuellen Lebensstil der einzelnen Patienten zusammen. So wird vermutet, dass jugendliche Patienten im Vergleich zu erwachsenen Patienten ein aktiveres Leben führen und dadurch auch höhere (traumatische) Blutungsraten haben [51]. Im Gegensatz dazu werden die spontanen Blutungsepisoden nur im geringen Ausmaß durch den Lebensstil beeinflusst. Allerdings können spontane Blutungsepisoden auch subklinisch und schleichend verlaufen. Dadurch werden sie besonders kritisch, da sie nicht frühzeitig erkannt und dementsprechend auch nicht behandelt werden.

Verhindern von Muskel- und Gelenkblutungen

Spontane als auch traumatische Blutungen können bei Patienten mit Hämophilie in verschiedensten Geweben auftreten und erfordern jeweils eine individuelle Behandlung [3]. Bei unzureichender Behandlung von Muskelblutungen kann es etwa zu Muskelschrumpfung mit Gelenkfehlstellungen, Kompartmentsyndrom mit neuromuskulären Funktionsstörungen oder irreparablen Nervenschäden kommen [52]. Allerdings sind bei der Hämophilie besonders die Gelenkblutungen von primärer Bedeutung, da sie zu dauerhaften Gelenkschädigungen mit entsprechendem Funktionsverlust führen können. Deshalb sind sie auch explizit als Therapieziel in der Leitlinie definiert [2, 53]. Eine wiederholte und fortbestehende Einblutung im Gelenk wird als Hämarthrose bezeichnet. Eine akute Hämarthrose führt zur Entzündung der Gelenkschleimhaut, die wiederum rezidivierende Blutungen verursachen kann [3]. Die rezidivierenden Blutungen im Gelenk verschärfen die Entzündung im Gelenk und lassen sie chronisch werden. Chronische Entzündungen wiederum führen zu einer Schwellung des Gelenkes und infolgedessen werden Gelenkschäden, Vernarbungen der Gelenkinnenräume, reflektorische Muskelhemmung, Muskelatrophien, Muskelkontrakturen, Zerstörung des Gelenkknorpels mit Gelenkversteifung und letztlich der Bewegungsverlust durch die hämophile Arthropathie oder Arthrose begünstigt. Diese Gelenkszerstörung kann so schwerwiegend sein, dass bei etwa 10 % der Hämophilie-Patienten ein prothetischer Ersatz des betroffenen Gelenks erforderlich wird [54].

Besonders kritisch ist die Synovitis mit schwacher Symptomatik, da beim Auftreten der ersten Beschwerden die Gelenke meist schon irreversibel verändert sind [3, 14]. Schon wenige Blutungen führen zu dauerhaften und progressiven Schädigungen, die bereits im frühen Kindesalter einsetzen und schmerzhafte Gelenkzerstörungen und Bewegungseinschränkungen verursachen [13, 55, 56]. Um die dauerhaften Schäden am Gelenk zu verhindern, zielt die Therapie von Hämophilie-Patienten explizit darauf ab, die Gelenkblutungen durch eine zuverlässige Prophylaxe zu verhindern [49, 53].

Verhindern von Schmerzen

Die Muskel- und Gelenkblutungen verlaufen in der Regel schmerzhaft und sind deshalb von erheblicher Bedeutung für Hämophilie-Patienten, weil sie einen wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben und die Integration der Erkrankung in ein normales soziales Leben erschweren. Wie die Gelenkveränderung beginnen auch die Gelenkschmerzen bereits im Kindesalter [57]. Chronische Schmerzen treten vor allem bei bereits vorhandener Arthropathie mit rezidivierenden Blutungen auf. Diese Blutungen verstärken die Schmerzen weiter. Dies führt zu Schonhaltungen mit Muskelverspannungen, Inaktivität, Muskelschwund sowie Fehlhaltungen und Fehlbelastungen, was wiederum die Arthropathie weiter verstärkt [58]. Auf der psychischen Ebene kann chronischer Schmerz zu einem erhöhten Auftreten von Depressionen, Angstzuständen, Reizbarkeit, Wut, Frustration und sogar Trauer führen, was in Betäubungsmittel- und Alkoholabhängigkeit enden kann [59]. Daher gilt es die blutungsbedingten Schmerzen von vornherein mit einer wirksamen Prophylaxe zu verhüten [3].

Vorteile halbwertszeitverlängerter Faktor VIII-Präparate

Hohe Tal Spiegel

Da die schmerzauslösenden Gelenkblutungen nicht bei allen Patienten zuverlässig verhindert werden können, und dies insbesondere auf die Prophylaxe mit Faktor VIII-Präparaten mit Standardhalbwertszeit zutrifft, besteht die medizinische Notwendigkeit die Substitutionstherapie mit Faktor VIII-Präparaten weiter zu verbessern [36, 50, 60]. Angewendet als Prophylaxe werden Standard-Faktor VIII-Präparate in der Regel alle 2 Tage, alle 3 Tage oder bei ausgewählten Patienten 2 × pro Woche intravenös injiziert (siehe z. B. Fachinformation zu NovoEight® [61]). Diese zulassungskonforme Injektionsfrequenz mit Standard-Faktor VIII-Präparaten ist nicht bei allen Patienten ausreichend, um die empfohlenen Tal Spiegel von 3–5 % zu halten, sodass Blutungen nicht effektiv verhindert werden können [62, 63]. Wie in Modul 2 Abschnitt 2.1.2 beschrieben, wird Turoctocog alfa pegol als halbwertszeitverlängertes Faktor VIII-Produkt im Vergleich zu Standard-Faktor VIII-Präparaten langsamer im menschlichen Körper abgebaut. Dadurch ist eine verlängerte Wirksamkeit nach der Injektion gewährleistet [51, 64-66]. Die angestrebten Tal Spiegel im Bereich von 3–5 % werden durch den Einsatz von halbwertszeitverlängerten Faktor VIII-Präparaten daher erheblich begünstigt, sodass diese auch bei verringerter Injektionsfrequenz dauerhaft aufrechterhalten werden können (vgl. Abbildung 3-4) [64]. In einer ersten Dosisfindungsstudie konnte bereits gezeigt werden, dass Turoctocog alfa pegol höhere Tal Spiegel als Standard-Faktor VIII-Präparate aufweist. Demnach ist eine Turoctocog alfa pegol-Injektion mit 50 I.E./kg ausreichend, um die Faktor VIII-Aktivität für bis zu 4,5 Tage über dem 3 %-Spiegel zu halten [64]. Weiterhin konnte für die Dosierung von 50 I.E./kg alle 4 Tage berechnet werden, dass die Patienten für 90 % des Dosisintervalls einen Faktor VIII-Spiegel > 5 % haben und somit im Bereich der milden Hämophilie A liegen [67]. Deshalb bieten halbwertszeitverlängerte Faktor VIII-Präparate in der Prophylaxe-Behandlung im Vergleich zu Standard-Faktor VIII-Präparaten zusätzlichen Schutz vor Blutungen [49].

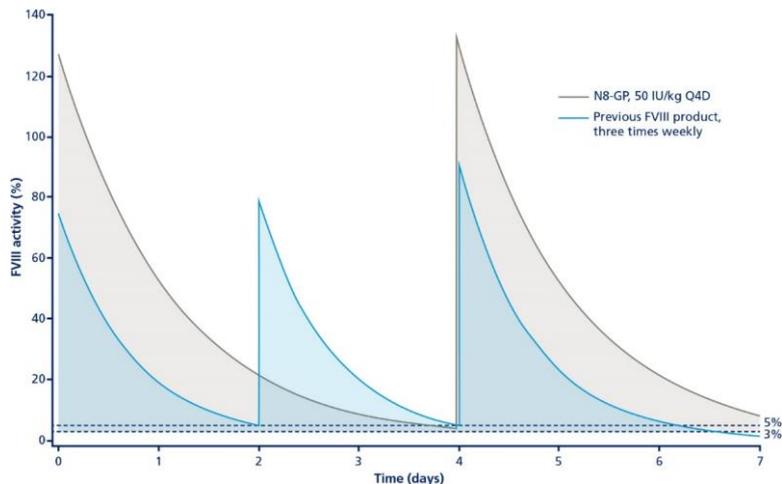


Abbildung 3-4: Modellierter Faktor VIII-Spiegel von Turoctocog alfa pegol im Vergleich zum Faktor VIII-Präparat mit Standard-Halbwertszeit.

Q4D: Injektionsintervall alle 4 Tage; FVIII: Faktor VIII; N8-GP: Turoctocog alfa pegol

Eigene Darstellung nach Clausen & Moss 2018 [67]

Mit der verlängerten Halbwertszeit von Turoctocog alfa pegol kann außerdem eine individualisierte Prophylaxe angestrebt werden, die die Dosierungsfrequenz, das individuelle Behandlungsansprechen des Patienten und die persönlichen Präferenzen mitberücksichtigt [68]. Längerfristig können höhere und besser angepasste Faktor-Aktivitäten daher die Hämophilie-spezifische und die allgemeine Gesundheit der Patienten verbessern und ihre Behandlungszufriedenheit steigern, wodurch Langzeitrisiken, wie chronische Schmerzen und dauerhafte Gelenkschäden, effektiv vermindert werden könnten [60].

Reduzierte Behandlungsbelastung

Die wirkungsvolle Reduktion des Blutungsrisikos mit individuell besser angepassten Aktivitätsniveau des Faktor VIII kann auch die subjektiv wahrgenommene Krankheitsbelastung senken. Häufige Injektionen erinnern die Hämophilie-Patienten permanent an ihre Erkrankung und es liegt nahe, dass diese häufigen Behandlungen und somit die Erkrankung als große Belastung erlebt werden. Um die Behandlungsbelastung zu reduzieren, verzichten Patienten in der Folge eigenständig auf Injektionen und nehmen dadurch bewusst ein erhöhtes Risiko für Blutungen in Kauf. Neben der Gewährleistung ausreichend hoher Talspiegel, kommt auch der Adhärenz der Patienten eine entscheidende Rolle bei der prophylaktischen Behandlung der Hämophilie zu [69]. Das Nichteinhalten des Injektionsplans und häufige Dosis-Unterbrechungen führen zu niedrigen Talspiegeln sind die am häufigsten in der Literatur genannten Gründe für das Scheitern der Prophylaxebehandlung mit Faktor VIII-Präparaten [70]. Durch die weiterentwickelten pharmakokinetischen Eigenschaften kann bei der Behandlung mit Turoctocog alfa pegol in einem patientenindividuellen Prophylaxe-Regimen das Injektionsintervall reduziert werden. Zusätzlich stärken höhere Talspiegel auch das Vertrauen der Patienten in die Aufrechterhaltung der hämostatischen Wirkung, was einen aktiveren Lebensstil fördern. Zusammen kann die Behandlung mit Turoctocog alfa pegol somit zu einer reduzierten Krankheitsbelastung, einer höheren Lebensqualität und einer verbesserten Integration der Hämophilie A in ein normales soziales Leben führen [2, 60, 71].

Turoctocog alfa pegol deckt den therapeutischen Bedarf

Als halbwertszeitverlängertes Faktor VIII-Produkt ist Turoctocog alfa pegol im Vergleich zu Standard-Faktor VIII-Präparaten länger wirksam. Dies führt dazu, dass die Behandlung mit Turoctocog alfa pegol bei gleicher Anzahl von Injektionen im Vergleich zu Standard-Faktor VIII-Präparaten zu wesentlich höheren Talspiegeln führt und dabei einen deutlich besseren Schutz vor Blutungen bietet. Daher erlaubt die Prophylaxe mit Turoctocog alfa pegol die Injektionsfrequenz des Faktor VIII zu reduzieren und dennoch effektive Talspiegel zu gewährleisten. Dies kann die individuell erlebte Krankheitsbelastung erheblich senken. Die Behandlung mit Turoctocog alfa pegol deckt den therapeutischen Bedarf, in dem es die Blutungsprävention verbessert und patientenindividuelle Injektionsfrequenzen fördert.

Diese charakteristischen Vorteile in der prophylaktischen Behandlung von Hämophilie A-Patienten gelten für Turoctocog alfa pegol als auch für andere halbwertszeitverlängerte Faktor VIII-Produkte. Daher steht Turoctocog alfa pegol (Esperoct[®]) therapeutisch in der gleichen Reihe wie die halbwertszeitverlängerten Faktor VIII-Produkte Efmoroctocog alfa (Elocta[®]), Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]) und Damoctocog alfa pegol (Jivi[®]) und sollte auch nur mit diesen verglichen werden.

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.

Vorbemerkung

Zur Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Turoctocog alfa pegol werden primär vorherige Beschlüsse des G-BA aus der Indikation Hämophilie A herangezogen. Die bisher vom G-BA angegeben Spannen der gesetzlich-krankenversicherten Zielpopulation sind in Tabelle 3-1 dargestellt.

Tabelle 3-1: Übersicht der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in den G-BA-Beschlüssen der Indikation Hämophilie A

Jahr des Beschlusses	Verfahrensnummer	Wirkstoff	Handelsname	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	Quelle
2014	D-092	Turoctocog alfa	NovoEight®	3.190–3.585 ¹	[72]
2015	D-140	Simoctocog alfa	Nuwiq®	3.190–3.585 ¹	[73]
2016	D-195	Efmoroctocog alfa	Elocta®	3.190–3.590 ¹	[74]
2017	D-273	Lonooctocog alfa	Afstyla®	3.190–3.590 ¹	[75]
2018	D-356	Rurioctocog alfa pegol	Adynovi®	keine Angabe	[76]
2019	D-425	Damooctocog alfa pegol	Jivi®	keine Angabe	[77]

¹) Diese Angaben beziehen sich auf alle Altersgruppen.

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation sowie die Inzidenz und Prävalenz im Anwendungsgebiet Hämophilie A wurden aus den Angaben von Novo Nordisk aus dem Verfahren zu Turoctocog alfa (NovoEight®) hergeleitet [78]. Insgesamt werden diese Angaben zur Größe der GKV-Zielpopulation und der Prävalenzrate vom IQWiG in den vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren zu Faktor VIII-Produkten in der Gesamtschau als plausibel, verständlich und nachvollziehbar eingeschätzt [79-84]. Eine Zielpopulation derselben Größenordnung ist auch in den Beschlüssen des G-BA abgebildet [72-75]. Darüber hinaus verweist der G-BA bei der Angabe der GKV-Zielpopulation auch in jüngsten Bewertungen auf seine gerundeten Patientenzahlen früherer Beschlüsse [74, 75]. Hieraus kann geschlossen werden, dass die Herleitung der Prävalenz und der Patientenzahl als valide eingestuft wird und somit als Standardvorgehen für Nutzenbewertungen in der Indikation Hämophilie A angesehen werden kann.

Im Folgenden wird diese Herleitung aus dem Nutzendossier zu Turoctocog alfa (NovoEight®) zusammenfassend beschrieben.

Inzidenz

Im Dossier von Turoctocog alfa (NovoEight®) wurde eine systematische Literaturrecherche zur Inzidenz der Hämophilie A durchgeführt [78]. Bei dieser Literaturrecherche sind zwei Studien identifiziert worden. Allerdings schwanken die angebenen Inzidenzen der Hämophilie A in den Studien stark und wurden aufgrund dieser Unsicherheiten nicht für die Herleitung der Inzidenz herangezogenen [79, 85, 86].

Da geeignete Studien fehlen, basiert die vom G-BA anerkannte Inzidenz in den zurzeit letzten abgeschlossenen Verfahren auf Schätzungen der *World Federation of Hemophilia* (WFH). Die WFH gibt die Inzidenz der Hämophilie A mit einer Spanne von 1:5.000 bis 1:10.000 männlichen Neugeborenen an [87]. Der G-BA bestätigt die Inzidenzrate der WFH in den Nutzenbewertungsbeschlüssen zu Turoctocog alfa (NovoEight®) und Simoctocog alfa (Nuwiq®) [72, 73]. In den jüngeren Beschlüssen in der Indikation Hämophilie A wurde die angegebene Inzidenz von 1:5.000 bis 1:10.000 männlichen Neugeborenen nicht weiter kommentiert, sodass davon ausgegangen wird, dass sie weiterhin als plausibel betrachtet werden kann [74-76].

Tabelle 3-2: Übersicht über die Herleitung der Anzahl der Hämophilie A-Patienten (Inzidenz)

Anzahl inzidenter Patienten	Jahr	Quelle
1:5.000–1:10.000 (männliche Neugeborene)	2008	[87]

Prävalenz

Zur Herleitung der Prävalenz wurden im Dossier zu Turoctocog alfa (NovoEight®) Daten des Deutschen Hämophilieregisters (DHR) sowie des morbiditätsadjustierten Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA) herangezogen (s. Tabelle 3-3) [78].

Tabelle 3-3: Übersicht über die Herleitung der Anzahl der Hämophilie A-Patienten (Prävalenz)

Anzahl Patienten insg.	Anzahl Patienten in der GKV	Jahr	Quelle
3.696	–	2010	[88, 89]
9,21 / 100.000 ¹	–	2010	[72, 73, 78]
–	3.190 ²		[79]
–	3.585	2014	[78]
Schätzung der Anzahl der Patienten (GKV): 3.190–3.585 Patienten für ein Jahr			
¹⁾ Bei einer männlichen Bevölkerung von 40.112.425 Personen in 2010 [76, 90].			
²⁾ Bei einem GKV-Anteil von 86 % an der Gesamtbevölkerung [79].			

Die DHR-Daten, die zur Prävalenzberechnung genutzt werden, stammen aus dem Jahr 2010 und ergaben eine Anzahl von 3.696 substitutionspflichtigen Hämophilie A-Patienten [88, 89]. Nach Angaben des G-BA sowie des Nutzendossiers zu Turoctocog alfa (NovoEight®) bestand die männliche Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2010 aus 40.112.425 Personen, sodass sich eine Hämophilie A-Prävalenzrate von 9,21/100.000 männlichen Einwohnern in Deutschland ergab [76, 78, 90]. Zusätzlich wurden die Zahlen aus dem Morbi-RSA des Ausgleichjahres 2014 herangezogen. Aus diesen Daten ergibt sich eine Anzahl von 3.585 Patienten mit Hämophilie A, wobei es sich bei diesen Patienten per Definition ausschließlich um Patienten der GKV-Population handelt [78]. Die Anzahl der anhand des DHR-Registers geschätzten Patienten wurde hingegen noch anteilig um diejenigen Patienten reduziert, die nicht in der GKV versichert sind. Hierzu wurde von einem Bevölkerungsanteil der gesetzlich versicherten Hämophilie A-Patienten von 86 % ausgegangen, was eine Patientenzahl von 3.190 ergibt [79]. Hierbei handelt es sich höchstwahrscheinlich um eine Unterschätzung, da der Anteil der GKV-versicherten Hämophilie-Patienten wahrscheinlich höher ist als der der Normalbevölkerung.

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.

Entwicklung der Inzidenz

Änderungen in der Inzidenz der Hämophilie A sind nicht zu erwarten. Die Faktoren, die eine Änderung der Inzidenz möglicherweise beeinflussen könnten, wären der Relevanz nach:

- Demographische Entwicklungen,
- Veränderungen bei Schwangerschaftsabbruchsraten aufgrund pränatal diagnostizierter Hämophilie A und
- Neumutationsraten des Faktor VIII-Gens.

Die Neumutationsrate des Faktor VIII-Gens ist relativ hoch und trägt mit einer Wahrscheinlichkeit von $2-5 \times 10^{-5}$ entscheidend zur Inzidenz der Hämophilie A bei [40]. Eine Veränderung der Neumutationsrate kann die Inzidenz somit potentiell verändern, was allerdings als sehr unwahrscheinlich gilt, da sich in der Literatur keine Hinweise auf eine derartige Veränderung finden lassen. Im Gegenteil, die Neumutationsrate scheint seit Jahrzehnten hinweg stabil zu sein, sodass von einem vernachlässigbaren Effekt auf die Inzidenzentwicklung der Hämophilie A ausgegangen wird [91]. Auch existieren in der Literatur keine Hinweise darauf, dass es durch pränatale Hämophilie A-Diagnosen zu vermehrten Schwangerschaftsabbrüchen kommt [85].

Es ist also wahrscheinlich, dass – wenn überhaupt – lediglich demographische Entwicklungen die Inzidenzrate der Hämophilie A beeinflussen können. Um dies zu überprüfen, wird eine Modellrechnung vorgenommen, die die demografischen Einflüsse auf die Inzidenz der folgenden 5 Jahre hin untersucht. Hierbei ist die Geburtenrate die entscheidende Größe, da es sich bei der Hämophilie um eine angeborene Erkrankung handelt. Die Modellierung erfolgt gemäß dem Vorgehen von Novo Nordisk im Dossier zu Turoctocog alfa (NovoEight®) und auf Basis der 13. Bevölkerungsvorausberechnung sowie auf der jährlichen Inzidenzrate der Hämophilie A von 1:5.000 bis 1:10.000 [78, 92]. Die 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung ist die aktuellste und beruht auf der Annahme der „Kontinuität bei schwächerer Zuwanderung“ (G1-L1-W1: Geburtenrate: 1,4 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060: für Jungen 84,8 und für Mädchen 88,8 Jahre, langfristiger Wanderungssaldo: 100.000). Bei der Annahme einer langfristigen schwachen Zuwanderung kann es sich allerdings um eine Unterschätzung der demographischen Entwicklung handeln. Die Ergebnisse der Modellierung sind in Tabelle 3-4 dargestellt. Hier wird ersichtlich, dass auch durch die prognostizierten demographischen Entwicklungen der nächsten 5 Jahre keine wesentliche Veränderung in der Inzidenz der Hämophilie A zu erwarten ist.

Tabelle 3-4: Modellierung der Inzidenzentwicklung

Jahr	Männliche Neugeborene ¹	Inzidenz der GKV-versicherten Hämophilie A-Patienten ²
2019	361.000	31–62
2020	359.000	31–62
2021	358.000	31–62
2022	355.000	31–61
2023	352.000	30–61

¹ Auf Basis der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Statistisches Bundesamt 2015, unter Annahme der „Kontinuität bei schwächerer Zuwanderung“ (G1-L1-W1: Geburtenrate: 1,4 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,8 /Mädchen 88,8 Jahre, langfristiger Wanderungssaldo: 100.000) [92]

² Modellberechnung mit einer Inzidenz von 1:5.000 bis 1:10.000 mit der Annahme, dass 86 % in der GKV versichert sind

Entwicklung der Prävalenz

Da eine Inzidenzsteigerung der Hämophilie A nicht zu erwarten ist, kann die Prävalenzentwicklung nur durch Veränderungen in der Mortalitätsrate beeinflusst werden. Unter Annahme einer gleichbleibenden Inzidenzrate stellt die Mortalitätsrate den wesentlichen Faktor dar, der eine relevante Änderung der Prävalenz und damit der Größe der Zielpopulation in den nächsten Jahren bewirken könnte. In der Vergangenheit wurde die Mortalität der Hämophilie A-Patienten maßgeblich durch HIV-Infektionen beeinflusst, sodass AIDS über mehr als zehn Jahre die Haupttodesursache bei Hämophilie-Patienten darstellte [93]. Inzwischen wird allerdings davon ausgegangen, dass das Mortalitätsrisiko der Hämophilie A-Patienten durch die Grunderkrankung selbst als auch durch therapiebedingte Infektionen so stark gesunken ist, dass sie als vernachlässigbar gilt. Da Hämophilie A-Patienten mittlerweile sehr gut versorgt werden und heutige Faktor VIII-Präparate ausgesprochen sicher sind, haben Hämophilie-Patienten eine nahezu normale Lebenserwartung, die annähernd dem Durchschnitt der deutschen Gesamtbevölkerung gleicht [93, 94].

In der Folge ist die derzeitige Sterberate der Hämophilie A-Patienten geringfügig niedriger als die Neuerkrankungsrate [95]. Es ist also tendenziell von einer steigenden Prävalenz auszugehen. Dennoch kann angenommen werden, dass die Prävalenz in den nächsten 5 Jahren – wenn überhaupt – nur unwesentlich steigen wird. Da die Abschätzung der Prävalenz auf unsicheren Daten beruht, wäre ein möglicher unwesentlicher Anstieg bereits in der Varianz der geschätzten Prävalenz mit abgedeckt. In der Folge wird daher von einer gleichbleibenden Prävalenz ausgegangen.

Die Ergebnisse zur Entwicklung der Prävalenz mit Daten der Bevölkerungsvorausberechnung der männlichen Bevölkerung (mit dem oben genannten G1-L1-W1-Kriterium) der nächsten 5 Jahre sind in Tabelle 3-5 dargestellt [92]. Diese annähernd konstanten Patientenzahlen der GKV-Zielpopulation wurden auch bereits in der Nutzenbewertungen des IQWiG zu Lonococog alfa (Afstyla®) und zu Damococog alfa pegol (Jivi®) aus den Jahren 2017 und 2019 angeführt [82, 84].

Tabelle 3-5: Modellierung der Prävalenzentwicklung

Jahr	Männliche Bevölkerung¹	Prävalenzrate je 100.000	Prävalenz der GKV-versicherten Hämophilie A-Patienten²
2019	40.158.000	9,21	3.698
2020	40.125.000	9,21	3.695
2021	40.056.000	9,21	3.689
2022	39.980.000	9,21	3.682
2023	39.897.000	9,21	3.674

¹ Auf Basis der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Statistisches Bundesamt 2015, unter Annahme der „Kontinuität bei schwächerer Zuwanderung“ (G1-L1-W1: Geburtenrate: 1,4 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,8 /Mädchen 88,8 Jahre, langfristiger Wanderungssaldo: 100.000) [92].

² Berechnung unter der Annahme, dass 86 % in der GKV versichert sind.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Turoctocog alfa pegol (Esperoct®)	≥ 18 Jahre: 3.075–3.462	≥ 18 Jahre: 2.645–2.978
	12 – < 18 Jahre: 229–255	12 – < 18 Jahre: 197–220
	<u>Gesamt:</u> ≥ 12 Jahre: 3.304–3.717	<u>Gesamt:</u> ≥ 12 Jahre: 2.842–3.198

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Zielpopulation für Turoctocog alfa pegol sind „Faktor-VIII-substitutionspflichtige“ Hämophilie A-Patienten. Dies ist die Patientenpopulation, bei denen, unabhängig vom Schweregrad der Hämophilie A, eine Behandlung mit Faktor VIII-Präparaten angezeigt ist.

Die GKV-Population dieser „Faktor-VIII-substitutionspflichtigen“ Hämophilie A-Patienten wird für Turoctocog alfa pegol (Esperoct®) für alle Altersgruppen mit 3.190–3.590 angegeben. Dies folgt den G-BA-Beschlüssen zu Efmorococog alfa (Elocta®) und Lonococog alfa (Afstyla®) [74, 75]. Turoctocog alfa pegol (Esperoct®) ist nur für Patienten ≥ 12 Jahre zugelassen, sodass die GKV-Population der substitutionspflichtigen Hämophilie A-Patienten aller Altersgruppen um den Anteil der Kinder (< 12 Jahre), die nicht von der Zulassung umfasst sind, reduziert werden muss. Zur Bestimmung des Anteils an Hämophilie A-Patienten < 12 Jahre wird die IQWiG-Nutzenbewertung zu Turoctocog alfa (NovoEight®) herangezogen [79]. Aus ihr ergibt sich, dass 10,9 % aller Hämophilie A-Patienten jünger als 12 Jahre und 89,1 % entsprechend 12 Jahre oder älter sind (siehe Tabelle 3-7). Der 89,1 %-ige-Anteil der Gesamtpopulation aller Altersgruppen entspricht somit der Zielpopulation von Turoctocog alfa pegol mit Patienten, die 12 Jahre oder älter sind. Diese Zielpopulation beträgt 2.842–3.198 Patienten und ist in Tabelle 3-6 sowie Tabelle 3-7 dargestellt.

Tabelle 3-7: Berechnung der Zielpopulation von Patienten ≥ 12 Jahre

Altersgruppen	Anzahl der GKV-Patienten ¹	Anteil an der Gesamtpopulation	Bei einer Population von 3.190–3.590 in allen Altersgruppen
Alle Altersgruppen	3.192–3.584	100,0 %	3.190–3.590
≥ 12 Jahre	2844–3.193	89,1 %	2.842–3.198
davon:			
Erwachsene	2.647–2.973	82,9 %	2.645–2.978
12–17 Jahre	197–220	6,2 %	197–220
< 12 Jahre	348–391	10,9 %	348–392

¹ Die Angaben zur Anzahl der GKV-Patienten, aufgeteilt nach Altersgruppen, ist der IQWiG-Nutzenbewertung zu Turoctocog alfa (NovoEight®) entnommen [79].

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
Turoctocog alfa pegol (Esperoct®)	Faktor VIII-substitutionspflichtige Hämophilie A-Patienten	Nicht quantifizierbar	2.842–3.198

Der therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen besteht für die gesamte Population.

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 Herleitung der Größe der Zielpopulation für Turoctocog alfa pegol basiert auf den bisherigen G-BA-Beschlüssen in der Indikation Hämophilie A [72-75].

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 innerhalb der Erkrankung wird auf medizinische Fachliteratur, Studiendokumente von Turoctocog alfa pegol (Esperoct[®]), dem Nutzendossier von Turoctocog alfa (NovoEight[®]) und für den internen Gebrauch erstellte Dokumente von Novo Nordisk zurückgegriffen. Die epidemiologischen Angaben basieren ebenfalls auf dem Nutzendossier von Turoctocog alfa (NovoEight[®]) sowie den G-BA-Beschlüssen zu Turoctocog alfa (NovoEight[®]), Simoctocog alfa (Nuwiq[®]), Efmoroctocog alfa (Elocta[®]) und Lonoctocog alfa (Afstyla[®]) und den IQWiG-Nutzenbewertungen zu Rurioctocog alfa pegol (Adynovi[®]), Lonoctocog alfa (Afstyla[®]), Turoctocog alfa (NovoEight[®]), Simoctocog alfa (Nuwiq[®]), Efmoroctocog alfa (Elocta[®]) und Damoctocog alfa pegol (Jivi[®]).

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. Bouvry P, Recloux P (1994): Acquired hemophilia. *Haematologica*; 79(6):550-6.
2. Vorstand der Bundesärztekammer (2014): Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (4. überarbeitete und aktualisierte Auflage). [Zugriff: 06.06.2018]. URL: http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf.
3. Srivastava A, Brewer A, Mauser-Bunschoten E, Key N, Kitchen S, Llinas A, et al. (2013): Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*; 19(1):e1-e47.
4. Makris M, Oldenburg J, Mauser-Bunschoten E, Peerlinck K, Castaman G, Fijnvandraat K, et al. (2018): The definition, diagnosis and management of mild hemophilia A: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 16(12):2530-3.
5. Zimmerman B, Valentino LA (2013): Hemophilia: in review. *Pediatr Rev*; 34(7):289-94.
6. Thiel E (2011): 8.2.4 Angeborene Koagulopathien. Hämophilie A und B. In: Wehling M, editor. *Klinische Pharmakologie*. Stuttgart: Thieme-Verlag.
7. Khair K, Holland M, Pollard D (2013): The experience of girls and young women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*; 19(5):e276-e81.
8. Becker J, Schwaab R, Möller-Taube A, Schwaab U, Schmidt W, Brackmann H, et al. (1996): Characterization of the factor VIII defect in 147 patients with sporadic hemophilia A: family studies indicate a mutation type-dependent sex ratio of mutation frequencies. *American journal of human genetics*; 58(4):657.
9. Eckhardt CL, Van Velzen AS, Peters M, Astermark J, Brons PP, Castaman G, et al. (2013): Factor VIII gene (F8) mutation and risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A. *Blood*; 122(11):1954-62.
10. Coppola A, Margaglione M, Santagostino E, Rocino A, Grandone E, Mannucci P, et al. (2009): Factor VIII gene (F8) mutations as predictors of outcome in immune tolerance induction of hemophilia A patients with high-responding inhibitors. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 7(11):1809-15.
11. Knorr S (2011): Diagnostik, Verlauf und Therapie der leichten Hämophilie A im Vergleich zur schweren Form. Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität. München. [Zugriff: 20.12.2018]. URL: https://edoc.ub.uni-muenchen.de/14596/1/Knorr_Susanne.pdf.
12. Mejia-Carvajal C, Czapek E, Valentino L (2006): Life expectancy in hemophilia outcome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 4(3):507-9.
13. Powell JS (2009): Recombinant factor VIII in the management of hemophilia A: current use and future promise. *Therapeutics and clinical risk management*; 5:391-402.
14. Oldenburg J, Hertfelder H (2011): 4.2.5 Hämophilie A und B. In: *Hämostaseologie für die Praxis: sicher durch den klinischen Alltag*. Stuttgart: Schattauer Verlag.

15. World Federation of Hemophilia (WFH) (2012): Guidelines for the management of hemophilia, 2nd edition [online]. Québec (CAN): WFH;. [Zugriff: 25.06.18]. URL: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1472.pdf>.
16. Budde U, Drewke E, Will K, Schneppenheim R (2004): Standardisierte Diagnostik des von-Willebrand-Syndroms. *Hämostaseologie*; 24(01):12-26.
17. Bontempo FA, Lewis JH, Gorenc TJ, Spero JA, Ragni MV, Scott J, et al. (1987): Liver transplantation in hemophilia A. *Blood*; 69(6):1721-4.
18. Yokoyama S, Bartlett A, Dar FS, Heneghan M, O'Grady J, Rela M, et al. (2011): Outcome of liver transplantation for haemophilia. *HPB*; 13(1):40-5.
19. Salisbury EM, Game DS, Lechler RI (2014): Transplantation tolerance. *Pediatric Nephrology*; 29(12):2263-72.
20. Settmacher U, Bauschke A, Malessa C, Scheuerlein H, Zanow J, Rauchfuß F (2013): Lebertransplantation mit Lebendspende: Aktuelles, Perspektiven und Stellenwert in Deutschland (Leitthema). *Der Chirurg*; 84(5):398-408.
21. Nathwani AC, Davidoff AM, Tuddenham EG (2017): Advances in gene therapy for hemophilia. *Human gene therapy*; 28(11):1004-12.
22. Sharma A, Easow Mathew M, Sriganesh V, Reiss UM (2016): Gene therapy for haemophilia. *The Cochrane Library*;
23. BioMarin Pharmaceutical (2017): Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparvovec in Hemophilia A Patients (BMN 270-301) (NCT03370913). Stand des Eintrags: 15.11.2018. [Zugriff: 21.12.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03370913>
24. Bunting S, Zhang L, Xie L, Bullens S, Mahimkar R, Fong S, et al. (2018): Gene therapy with BMN 270 results in therapeutic levels of FVIII in mice and primates and normalization of bleeding in hemophilic mice. *Molecular Therapy*; 26(2):496-509.
25. Spark Therapeutics (2016): A Gene Transfer Study for Hemophilia A (NCT03003533). Stand des Eintrags: 17.12.2018. [Zugriff: 21.12.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03003533?term=SPK8011&rank=1>
26. University College London (2016): Gene Therapy for Haemophilia A. (GO-8) (NCT03001830). Stand des Eintrags: 20.02.2018. [Zugriff: 21.12.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03001830?term=GO-8&rank=1>
27. Bayer (2018): Factor VIII Gene Therapy Study in Patients With Hemophilia A (NCT03588299). Stand des Eintrags: 27.11.2018. [Zugriff: 21.12.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03588299?term=DTX-201&rank=1>
28. Baxalta (now part of Shire) (2017): Safety and Dose Escalation Study of an Adeno-Associated Viral Vector for Gene Transfer in Hemophilia A Subjects (NCT03370172). Stand des Eintrags: 15.08.2018. [Zugriff: 21.12.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03370172>
29. Sangamo Therapeutics (2017): Dose-Ranging Study of Recombinant AAV2/6 Human Factor 8 Gene Therapy SB-525 in Subjects With Severe Hemophilia A (NCT03061201). Stand des Eintrags: 20.09.2018. [Zugriff: 21.12.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03061201?term=sb-525&rank=1>
30. Knobe K, Berntorp E (2012): New treatments in hemophilia: insights for the clinician. *Therapeutic advances in hematology*; 3(3):165-75.
31. Iorio A, Iserman E, Blanchette V, Dolan G, Escuriola Ettingshausen C, Hermans C, et al. (2017): Target plasma factor levels for personalized treatment in haemophilia: a Delphi consensus statement. *Haemophilia*; 23(3):e170-e9.

32. Den Uijl I, Mauser Bunschoten E, Roosendaal G, Schutgens R, Biesma D, Grobbee D, et al. (2011): Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand? *Haemophilia*; 17(6):849-53.
33. Oldenburg J (2015): Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood*; 125(13):2038-44.
34. IQWiG (2015): Therapie von Hämophilie-Patienten: Rapid Report; Auftrag A13-07. [Zugriff: 06.06.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/A13-07_Rapid-Report_Therapie-von-Haemophilie-Patienten.pdf.
35. Mondorf W, Kalnins W, Klamroth R (2013): Patient-reported outcomes of 182 adults with severe haemophilia in Germany comparing prophylactic vs. on-demand replacement therapy. *Haemophilia*; 19(4):558-63.
36. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. (2007): Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *New England Journal of Medicine*; 357(6):535-44.
37. Franchini M, Coppola A, Rocino A, Santagostino E, Tagliaferri A, Zanon E, et al. (2013): Systematic review of the role of FVIII concentrates in inhibitor development in previously untreated patients with severe hemophilia a: a 2013 update. *Seminars in thrombosis and hemostasis*; 39(7):752-66.
38. Dimichele D (2007): Immune tolerance therapy for factor VIII inhibitors: moving from empiricism to an evidence-based approach. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 5:143-50.
39. Gouw SC, Van Der Bom JG, Ljung R, Escuriola C, Cid AR, Claeysens-Donadel S, et al. (2013): Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *New England Journal of Medicine*; 368(3):231-9.
40. Oldenburg J, Barthels M (2008): Angeborene Koagulopathien am Beispiel der Hämophilie A und B, Hemmkörperhämophilie. *Hämostaseologie*; 28(05):335-47.
41. Roche (2018): Hemlibra®; Fachinformation. Stand: 03.2019 [Zugriff: 04.04.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
42. Balkaransingh P, Young G (2018): Novel therapies and current clinical progress in hemophilia A. *Therapeutic advances in hematology*; 9(2):49-61.
43. Franchini M, Mannucci PM (2018): Non-factor replacement therapy for haemophilia: a current update. *Blood Transfusion*; 16(5):457-61.
44. Chowdary P, Lethagen S, Friedrich U, Brand B, Hay C, Abdul Karim F, et al. (2015): Safety and pharmacokinetics of anti-TFPI antibody (concizumab) in healthy volunteers and patients with hemophilia: a randomized first human dose trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 13(5):743-54.
45. Bayer (2018): Multiple Escalating Dose Study of BAY1093884 in Adults With Hemophilia A or B With or Without Inhibitors (NCT03597022). Stand des Eintrags: 21.12.2018. [Zugriff: 02.01.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03597022?term=BAY+1093884&rank=2>
46. Cardinal M, Kantaridis C, Zhu T, Sun P, Pittman DD, Murphy JE, et al. (2018): A first-in-human study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of PF-06741086, an anti-tissue factor pathway inhibitor mAb, in healthy volunteers. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 16(9):1722-31.
47. Genzyme (a Sanofi Company) (2018): A Study of Fitusiran in Severe Hemophilia A and B Patients Previously Receiving Factor or Bypassing Agent Prophylaxis (ATLAS-PPX) (NCT03549871). Stand des Eintrags: 16.11.2018. [Zugriff: 02.01.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03549871?term=fitusiran&rank=1>

48. Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, Stobart K, Chan AK (2011): Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; (9)
49. Meunier S, Alamelu J, Ehrenforth S, Hanabusa H, Karim FA, Kavakli K, et al. (2017): Safety and efficacy of a glycoPEGylated rFVIII (turoctocog alpha pegol, N8-GP) in paediatric patients with severe haemophilia A. *Thrombosis and haemostasis*; 117(09):1705-13.
50. Fischer K, Collins P, Björkman S, Blanchette V, Oh M, Fritsch S, et al. (2011): Trends in bleeding patterns during prophylaxis for severe haemophilia: observations from a series of prospective clinical trials. *Haemophilia*; 17(3):433-8.
51. Giangrande P, Andreeva T, Chowdary P, Ehrenforth S, Hanabusa H, Leebeek FW, et al. (2017): Clinical evaluation of glycoPEGylated recombinant FVIII: Efficacy and safety in severe haemophilia A. *Thrombosis and haemostasis*; 117(02):252-61.
52. Berdel P, Gravius S, Goldmann G, Pennekamp P, Oldenburg J, Seuser A, et al. (2008): Das muskuläre Kompartmentsyndrom am Unterarm bei Hemmkörperhämophilie. *Hämostaseologie*; 28(S 01):S45-S9.
53. Olivieri M, Kurnik K, Pfluger T, Bidlingmaier C (2012): Identification and long-term observation of early joint damage by magnetic resonance imaging in clinically asymptomatic joints in patients with haemophilia A or B despite prophylaxis. *Haemophilia*; 18(3):369-74.
54. Lin W-Y, Wang J-D, Tsan Y-T, Chan W-C, Tong K-M, Chang S-T, et al. (2018): Comparison of Total Joint Replacement Rate Between Patients With Hemophilia A and Patients With Hemophilia B: A Population-Based and Retrospective Cohort Study. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*; 24(9_suppl):163S-70S.
55. Gringeri A, Ewenstein B, Reininger A (2014): The burden of bleeding in haemophilia: is one bleed too many? *Haemophilia*; 20(4):459-63.
56. Mannucci PM (2008): Back to the future: a recent history of haemophilia treatment. *Haemophilia*; 14:10-8.
57. Kalnins W, Schelle G, Jost K, Eberl W, Tiede A (2015): Pain therapy in haemophilia in Germany. *Hämostaseologie*; 35(02):167-73.
58. Elander J (2014): A review of evidence about behavioural and psychological aspects of chronic joint pain among people with haemophilia. *Haemophilia*; 20(2):168-75.
59. Auerswald G, Dolan G, Duffy A, Hermans C, Jiménez-Yuste V, Ljung R, et al. (2016): Pain and pain management in haemophilia. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*; 27(8):845-54.
60. Chowdary P, Carcao M, Holme PA, Jiménez-Yuste V, Lentz SR, Møss J, et al. (2019): Fixed doses of N8-GP prophylaxis maintain moderate-to-mild factor VIII levels in the majority of patients with severe hemophilia A. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*; 0(0):1-13.
61. Novo Nordisk (2013): NovoEight; Fachinformation. Stand: 04.2018 [Zugriff: 06.06.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
62. Skinner MW (2012): WFH: closing the global gap—achieving optimal care. *Haemophilia*; 18:1-12.
63. Den Uijl I, Fischer K, Van Der Bom J, Grobbee D, Rosendaal F, Plug I (2011): Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels. *Haemophilia*; 17(1):41-4.

64. Tiede A, Brand B, Fischer R, Kavakli K, Lentz S, Matsushita T, et al. (2013): Enhancing the pharmacokinetic properties of recombinant factor VIII: first-in-human trial of glycoPEGylated recombinant factor VIII in patients with hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 11(4):670-8.
65. Berntorp E, Negrier C, Gozzi P, Blaas PM, Lethagen S (2016): Dosing regimens, FVIII levels and estimated haemostatic protection with special focus on rFVIII c. *Haemophilia*; 22(3):389-96.
66. Shah A, Solms A, Garmann D, Katterle Y, Avramova V, Simeonov S, et al. (2016): Improved pharmacokinetics with BAY 81-8973 versus antihemophilic factor (recombinant) plasma/albumin-free method: a randomized pharmacokinetic study in patients with severe hemophilia A. *Clinical pharmacokinetics*; 56(9):1045-55.
67. Clausen W, Moss J (2018): Pharmacokinetic predictions of N8-GP show that patients dosed every 3–4 days in all age groups had factor VIII (FVIII) activity levels above 5% for the majority of treatment intervals. World Federation of Hemophilia (WFH), Glasgow, Scotland, UK, 20–24 May 2018. Poster P-94.
68. Valentino L (2014): Considerations in individualizing prophylaxis in patients with haemophilia A. *Haemophilia*; 20(5):607-15.
69. Collins PW, Blanchette V, Fischer K, Björkman S, Oh M, Fritsch S, et al. (2009): Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 7(3):413-20.
70. Geraghty S, Dunkley T, Harrington C, Lindvall K, Maahs J, Sek J (2006): Practice patterns in haemophilia A therapy—global progress towards optimal care. *Haemophilia*; 12(1):75-81.
71. Carcao M (2014): Changing paradigm of prophylaxis with longer acting factor concentrates. *Haemophilia*; 20:99-105.
72. G-BA (2014): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Turoctocog alfa. [Zugriff: 06.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2871/2014-07-03_AM-RL-XII_Turoctocog%20alfa_2014-01-15-D-092_TrG.pdf.
73. G-BA (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Simoctocog alfa. [Zugriff: 06.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3220/2015-05-07_AM-RL-XII_Simoctocog%20alfa_2014-11-15-D-140_TrG.pdf.
74. G-BA (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Efmoroctocog alfa. [Zugriff: 06.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3824/2016-06-16_AM-RL-XII_Efmoroctocog-alfa_D-195_TrG.pdf.
75. G-BA (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lonoctocog alfa. [Zugriff: 06.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4484/2017-07-20_AM-RL-XII_Lonoctocog-alfa_D-273-TrG.pdf.

76. G-BA (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Rurioctocog alfa pegol. [Zugriff: 20.12.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5389/2018-11-01_AM-RL-XII_Rurioctocog-alfa-pegol_D-356_TrG.pdf.
77. G-BA (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Damocotcog alfa pegol. [Zugriff: 24.06.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5791/2019-06-20_AM-RL-XII_Damocotcog%20alfa%20pegol_D-425_TrG.pdf.
78. Novo Nordisk (2014): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Turoctocog alfa (NovoEight®), Modul 3A. [Zugriff: 16.01.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-436/2014-01-14_Modul3A_Turoctocog%20alfa.pdf.
79. IQWiG (2014): Turoctocog alfa - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Bericht Nr. 218; A14-04). [Zugriff: 06.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-438/2014-04-10_A14-04_Turoctocog%20alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
80. IQWiG (2015): Simoctocog alfa - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Bericht Nr. 277; A14-41). [Zugriff: 06.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-710/2015-02-11_A14-41_Simocotcog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
81. IQWiG (2018): Rurioctocog alfa pegol (Hämophilie A) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, IQWiG Berichte –Nr. 658, A18-32. [Zugriff: 20.08.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2428/2018-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Rurioctocog-alfa-pegol-D-356.pdf.
82. IQWiG (2017): Lonoctocog alfa - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Bericht Nr. 506; A17-03). [Zugriff: 06.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1798/2017-05-02_Nutzenbewertung-IQWiG_Lonoctocog_alfa-D-273.pdf.
83. IQWiG (2016): Efmoroctocog alfa - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Bericht Nr. 376; A15-54). [Zugriff: 06.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1300/2016-03-29_Nutzenbewertung-IQWiG_Efmoroctocog-alfa.pdf.
84. IQWiG (2019): Damocotcog alfa pegol (Hämophilie A) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, IQWiG Berichte –Nr. 745, A18-86. [Zugriff: 08.05.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2857/2019-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Damocotcog-alfa-pegol_D-425.pdf.
85. Lövdahl S, Henriksson K, Baghaei F, Holmström M, Nilsson JÅ, Berntorp E, et al. (2013): Incidence, mortality rates and causes of deaths in haemophilia patients in Sweden. *Haemophilia*; 19(3):362-9.
86. Tu T-C, Liou W-S, Chou T-Y, Lin T-K, Lee C-F, Chen J-D, et al. (2013): Prevalence, incidence, and factor concentrate usage trends of hemophiliacs in Taiwan. *Yonsei medical journal*; 54(1):71-80.
87. Hemophilia of Georgia (2008): Protocols for the Treatment of Hemophilia and von Willebrand Disease. [Zugriff: 16.01.2019]. URL: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1137.pdf>.
88. Hesse J, Haschberger B, Heiden M, Seitz R, Schramm W (2013): Neue Daten aus dem Deutschen Hämophilieregister. *Hämostaseologie*; 33(S 01):S15-S21.

89. Deutsches Hämophileregister (2012): Protokoll der 11. Sitzung des DHR-Ausschusses vom 31.10.2012 (Paul-Ehrlich-Institut, Langen). [Zugriff: 17.01.2019]. URL: http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/dhr-deutsches-haemophileregister/deutsches-haemophileregister-dhr-protokoll-ausschusssitzung-121031.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
90. Statistisches Bundesamt (2019): Bevölkerungsstand auf Grundlage früherer Zählungen, Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit am 31.12. von 2006 bis 2011 [Zugriff: 17.01.2019]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/GeschlechtStaatsangehoerigkeit.html>.
91. Nachtsheim H (1954): Die Mutationsrate menschlicher Gene. Naturwissenschaften; 41(17):385-92.
92. Statistisches Bundesamt (2019): GENESIS-Online Datenbank, Vorausberechneter Bevölkerungsstand, Ergebnis - 12421-0002, Männliche Bevölkerung und Geburtenrate in Deutschland. [Zugriff: 18.01.2019]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabellen/12421* (führt zum Berechnungsfenster).
93. Krebs H, Spannagl M, Schramm W (2009): Morbidity and mortality of patients with haemophilia in Germany 2007/2008. Hämostaseologie; 29(S 01):S7-S12.
94. Miesbach W, Schelle G, Kalnins W (2013): Leben mit Hämophilie. Hämostaseologie; 33(S 01):S22-S4.
95. Schramm W, Rieger A (2012): Morbidität und Mortalität der Hämophilie-Patienten in Deutschland. Hämostaseologie; 32(S 01):S5-S11.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-26 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen Tabelle 3-6 bis Tabelle 3-26 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 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

In der nachfolgenden Tabelle 3-9 erfolgen die Angaben zu Behandlungsmodus, Anzahl der Behandlungen und Dauer pro Behandlung für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie ausschließlich für die Prophylaxe der schweren Hämophilie A.

Der Bedarf von Faktor VIII-Präparaten bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Hämophilie A im Rahmen der Prophylaxe ist patientenindividuell unterschiedlich. Eine gegebenenfalls notwendige Bedarfsbehandlung erfolgt ebenfalls patientenindividuell in Abhängigkeit des behandlungsbedürftigen Blutungsereignisses oder der etwaigen chirurgischen Eingriffe.

Eine detaillierte Betrachtung der prophylaktischen Behandlung der leichten sowie mittelschweren Hämophilie A und der Bedarfsbehandlung entfällt deshalb in Analogie zur Spruchpraxis von IQWiG und G-BA [1-6].

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)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Turoctocog alfa pegol (Esperoct®)	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 12 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich alle 4 Tage (Q4D)	91	1
	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 12 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich alle 7 Tage (Q7D)	52	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Rekombinante Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit				
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 12 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich 2 \times wöchentlich	104	1
Emfococog alfa (Elocta®)	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 12 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich alle 3 bis 5 Tage	73 – 122	1
Damococog alfa pegol (Jivi®)	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 12 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich alle 5 oder 7 Tage oder 2 \times wöchentlich	52 – 104	1
Rekombinante Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate mit Standard-Halbwertszeit				
Octocog alfa (z. B. Helixate NexGen®)	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 12 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich alle 2 bis 3 Tage	122 – 183	1
Lonococog alfa (Afstyla®)	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 12 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich 2 \times bis 3 \times wöchentlich	104 – 156	1
Morococog alfa (RefactoAF®)	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 12 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich alle 2 bis 3 Tage	122 – 183	1

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)
Simoctocog alfa (Nuwiq®)	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 12 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich alle 2 bis 3 Tage	122 – 183	1
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 12 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich alle 2 bis 3 Tage oder 2 bis 3 \times wöchentlich	104 – 183	1
Aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate				
Fanhdi®	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 12 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich alle 2 bis 3 Tage	122 – 183	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

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

Tabelle 3-9 stellt die Angabe zu den Behandlungsmodi des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Prophylaxe der substituionspflichtigen Hämophilie A dar.

Zu bewertendes Arzneimittel

Turoctocog alfa pegol (Esperoct®)

Basierend auf den Angaben in der Fachinformation wird Turoctocog alfa pegol (Esperoct®) bei Patienten ab 12 Jahren kontinuierlich einmal alle 4 Tage (Q4D) verabreicht [7]. Bezogen auf ein Jahr ergeben sich somit 91 Behandlungstage pro Patient. Basierend auf den erzielten Faktor VIII-Spiegeln und individueller Blutungsneigung können Anpassungen der Dosis und des Verabreichungsintervalls in Betracht gezogen werden. Daher kann beispielsweise für Patienten mit geringem Blutungsrisiko auch eine kontinuierliche Gabe alle 7 Tage (Q7D) erfolgen, wobei sich 52 Behandlungstage bezogen auf ein Jahr ergeben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Rekombinante Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit

Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)

Die Behandlung mit Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) erfolgt kontinuierlich 2 \times pro Woche gemäß der Fachinformation [8]. Somit ergeben sich bezogen auf ein Jahr 104 Behandlungstage pro Patient.

Efmoroctocog alfa (Elocta®)

Basierend auf den Angaben in der Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Efmoroctocog alfa (Elocta®) kontinuierlich alle 3 bis 5 Tage [9]. Bezogen auf ein Jahr ergeben sich somit 73 bis 122 Behandlungstage pro Patient.

Damoctocog alfa pegol (Jivi®)

Die Behandlung mit Damoctocog alfa pegol (Jivi®) erfolgt laut der Fachinformation entweder kontinuierlich alle 5 oder 7 Tage oder 2 × pro Woche [10]. Demnach ergeben sich bezogen auf ein Jahr 52 bis 73 Behandlungstage oder 104 Behandlungstage pro Patient in Abhängigkeit des jeweiligen Behandlungsschemas.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Rekombinante Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate mit Standard-Halbwertszeit***Octocog alfa (Helixate NexGen®)***

Gemäß der Fachinformation von Octocog alfa (NexGen®) erfolgt die Behandlung kontinuierlich alle 2 bis 3 Tage [11]. Bezogen auf ein Jahr ergeben sich dementsprechend 122 bis 183 Behandlungstage pro Patient.

Lonoctocog alfa (Afstyla®)

Laut der Fachinformation von Lonoctocog alfa (Afstyla®) erfolgt die Behandlung kontinuierlich 2 bis 3 × pro Woche [12]. Bezogen auf ein Jahr ergeben sich dementsprechend 104 bis 156 Behandlungstage pro Patient.

Moroctocog alfa (Refacto®)

Die Behandlung mit Moroctocog alfa (Refacto®) erfolgt kontinuierlich in Intervallen von 2 bis 3 Tagen [13]. Demnach ergeben sich 122 bis 183 Behandlungstage bezogen auf ein Jahr pro Patient.

Simoctocog alfa (Nuwiq®)

Basierend auf den Angaben in der Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Simoctocog alfa (Nuwiq®) kontinuierlich in Abständen von 2 bis 3 Tagen, bezogen auf ein Jahr ergeben sich somit 122 bis 183 Behandlungstage [14].

Turoctocog alfa (NovoEight®)

Die Behandlung mit Turoctocog alfa (NovoEight®) erfolgt laut der Fachinformation kontinuierlich entweder alle 2 Tage oder 3 × wöchentlich, bei einigen Patienten ist auch eine Gabe 2 × wöchentlich möglich [15]. Somit ergeben sich 183, 156 bzw. 104 Behandlungstage bezogen auf ein Jahr pro Patient.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate***Fanhdi®***

Laut der Fachinformation wird das aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparat Fanhdi® kontinuierlich im Abstand von 2 bis 3 Tagen verabreicht [16]. Bezogen auf 1 Jahr ergeben sich dementsprechend 122 bis 183 Behandlungstage pro Patienten.

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.

In der nachfolgenden Tabelle 3-10 erfolgen die Angaben zu Behandlungsmodus und Behandlungstagen für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie ausschließlich für die Prophylaxe der schweren Hämophilie A.

Der Bedarf von Faktor VIII-Präparaten bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Hämophilie A ist patientenindividuell unterschiedlich. Eine gegebenenfalls notwendige Bedarfsbehandlung erfolgt ebenfalls patientenindividuell in Abhängigkeit des behandlungsbedürftigen Blutungsereignisses oder etwaigen chirurgischen Eingriffen. Eine detaillierte Betrachtung der prophylaktische Behandlung der leichten sowie mittelschweren Hämophilie A und der Bedarfsbehandlung entfällt deshalb in Analogie zur Spruchpraxis von IQWiG und G-BA [1-6].

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Turoctocog alfa pegol (Esperoct®)	Patienten mit substitutionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 12 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich alle 4 Tage (Q4D)	91
	Patienten mit substitutionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 12 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich alle 7 Tage (Q7D)	52
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Rekombinante Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit			
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)	Patienten mit substitutionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 12 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich 2 × wöchentlich	104
Emfococog alfa (Elocta®)	Patienten mit substitutionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 12 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich alle 3 bis 5 Tage	73 – 122
Damococog alfa pegol (Jivi®)	Patienten mit substitutionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 12 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich alle 5 oder 7 Tage oder 2 × wöchentlich	52 – 104
Rekombinante Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate mit Standard-Halbwertszeit			
Octocog alfa (z. B. Helixate NexGen®)	Patienten mit substitutionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 12 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich alle 2 bis 3 Tage	122 – 183
Lonococog alfa (Afstyla®)	Patienten mit substitutionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 12 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich 2 × bis 3 × wöchentlich	104 – 156
Morococog alfa (RefactoAF®)	Patienten mit substitutionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 12 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich alle 2 bis 3 Tage	122 – 183
Simococog alfa (Nuwiq®)	Patienten mit substitutionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 12 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich alle 2 bis 3 Tage	122 – 183

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Patienten mit substitutionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 12 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich alle 2 bis 3 Tage oder 2 bis 3 × wöchentlich	104 – 183
Aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate			
Fanndi®	Patienten mit substitutionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 12 Jahre	Prophylaxe, kontinuierlich alle 2 bis 3 Tage	122 – 183
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

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.

In der nachfolgenden Tabelle 3-11 erfolgen die Angaben zu den Behandlungstagen, dem Verbrauch pro Behandlung sowie dem daraus resultierenden Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie ausschließlich für die Prophylaxe der schweren Hämophilie A.

Der Bedarf von Faktor VIII-Präparaten bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Hämophilie A ist patientenindividuell unterschiedlich. Eine gegebenenfalls notwendige Bedarfsbehandlung erfolgt ebenfalls patientenindividuell in Abhängigkeit des behandlungsbedürftigen Blutungsereignisses oder etwaigen chirurgischen Eingriffen. Eine detaillierte Betrachtung der prophylaktische Behandlung der leichten sowie mittelschweren Hämophilie A und der Bedarfsbehandlung entfällt deshalb in Analogie zur Spruchpraxis von IQWiG und G-BA [1-6].

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Turoctocog alfa pegol (Esperoct®)	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 18 Jahre	91	4.250 I.E.	386.750 I.E.
	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, 12–<18 Jahre	91	3.090 I.E.	281.190 I.E.
	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 18 Jahre	52	6.375 I.E.	331.500 I.E.
	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, 12–<18 Jahre	52	4.635 I.E.	241.020 I.E.
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Rekombinante Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit				
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 18 Jahre	104	3.400 – 4.250 I.E.	353.600 – 442.000 I.E.
	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, 12–<18 Jahre	104	2.472 – 3.090 I.E.	257.088 – 321.360 I.E.
Emforoctocog alfa (Elocta®)	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 18 Jahre	73 – 122	2.125 – 5.525 I.E.	155.125 – 674.050 I.E.
	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, 12–<18 Jahre	73 – 122	1.545 – 4.017 I.E.	112.785 – 490.074 I.E.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Damoctocog alfa pegol (Jivi®)	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 18 Jahre	52 – 104	2.550 – 5.100 I.E.	265.200 – 372.300 I.E. ¹
	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, 12–<18 Jahre	52 – 104	1.854 – 3.708 I.E.	192.816 – 270.684 I.E. ²
Rekombinante Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate mit Standard-Halbwertszeit				
Octocog alfa (z. B. Helixate NexGen®)	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 18 Jahre	122 – 183	1.700 – 3.400 I.E.	207.400 – 622.200 I.E.
	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, 12–<18 Jahre	122 – 183	1.236 – 2.472 I.E.	150.792 – 452.376 I.E.
Lonoctocog alfa (Afstyla®)	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 18 Jahre	104 – 156	1.700 – 4.250 I.E.	176.800 – 663.000 I.E.
	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, 12–<18 Jahre	104 – 156	1.236 – 3.090 I.E.	128.544 – 482.040 I.E.
Morococog alfa (RefactoAF®)	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 18 Jahre	122 – 183	1.700 – 3.400 I.E.	207.400 – 622.200 I.E.
	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, 12–<18 Jahre	122 – 183	1.236 – 2.472 I.E.	150.792 – 452.376 I.E.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Simoctocog alfa (Nuwiq®)	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 18 Jahre	122 – 183	1.700 – 3.400 I.E.	207.400 – 622.200 I.E.
	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, 12–<18 Jahre	122 – 183	1.236 – 2.472 I.E.	150.792 – 452.376 I.E.
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 18 Jahre	104 – 183	1.700 – 5.100 I.E.	265.200 – 663.000 I.E. ³
	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, 12–<18 Jahre	104 – 183	1.236 – 3.708 I.E.	192.816 – 482.040 I.E. ⁴
Aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate				
Fanhdi®	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 18 Jahre	122 – 183	1.700 – 3.400 I.E.	207.400 – 622.200 I.E.
	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, 12–<18 Jahre	122 – 183	1.236 – 2.472 I.E.	150.792 – 452.376 I.E.
¹⁾ Die maximale jährliche Verbrauchsspanne ergibt sich aus 52 bzw. 73 Behandlungstagen jeweils à 5.100 I.E. pro Behandlungstag. ²⁾ Die maximale jährliche Verbrauchsspanne ergibt sich aus 52 bzw. 73 Behandlungstagen jeweils à 3.708 I.E. pro Behandlungstag. ³⁾ Die minimale bzw. maximale jährliche Verbrauchsspanne ergibt sich aus 156 Behandlungstagen à 1.700 I.E. bzw. 4.250 I.E. pro Behandlungstag. ⁴⁾ Die minimale bzw. maximale jährliche Verbrauchsspanne ergibt sich aus 156 Behandlungstagen à 1.236 I.E. bzw. 3.090 I.E. pro Behandlungstag. Bei der Verbrauchsbestimmung wurde das Dosierungsschema mit der größten Verbrauchsspanne verwendet. Der Verbrauch bei Anwendung der anderen Dosierungsschemata liegt innerhalb der errechneten Verbrauchsspanne.				

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 dargestellte Verbrauch von Faktor VIII-Präparaten im Rahmen einer prophylaktischen Behandlung richtet sich nach der in Abschnitt 3.3.1 beschriebenen Verabreichungshäufigkeit sowie den Dosierungsempfehlungen gemäß den Fachinformationen. Dabei wird lediglich der minimal bzw. maximal mögliche Gesamtverbrauch dargestellt. Werte, die innerhalb der Spanne liegen, werden nicht beschrieben.

Zur Bestimmung der patientenindividuell angemessenen Dosierung wird das Körpergewicht des Patienten herangezogen. Grundlage für die Berechnung des dargestellten Verbrauchs in Tabelle 3-11 ist das durchschnittliche Körpergewicht der männlichen Bevölkerung nach dem Mikrozensus 2017 in den jeweiligen Altersgruppen, das auch vom G-BA herangezogen wird [1, 17, 18]:

- Erwachsene (≥ 18 Jahre): 85 kg
- Jugendliche (12–< 18 Jahre): 61,8 kg

Die Angaben zum Verbrauch der Packungen in den nachfolgenden Tabelle 3-12 bis Tabelle 3-21 ergeben sich aus den in Tabelle 3-11 dargestellten Behandlungstagen pro Patient und dem Verbrauch pro Gabe. Der Verbrauch pro Gabe wird dabei mit der günstigsten Packungskombination bzw. mit dem geringstmöglichen Verwurf dargestellt. Es erfolgt lediglich die Darstellung der minimalen bzw. maximalen Verbrauchsspanne.

Zu bewertendes Arzneimittel

Tabelle 3-12: Verbrauchsberechnung pro Patient nach Altersgruppen für Turoctocog alfa pegol (Esperoct®)

Altersgruppe	Dosierung (I.E./kg)	Verbrauch pro Gabe	Verfügbare Packungsgrößen (I.E.)					Jahresdurchschnittsverbrauch (Packungen)
			500	1.000	1.500	2.000	3.000	
Patienten ≥ 18 Jahre (Ø-Gewicht 85 kg)	Q4D: 50 I.E.	4.250 I.E.	0	0	1	0	1	91 Packungen à 1.500 I.E. 91 Packungen à 3.000 I.E.
	Q7D: 75 I.E.	6.375 I.E.	1	0	0	0	2	52 Packungen à 500 I.E. 104 Packungen à 3.000 I.E.
Patienten 12–<18 Jahre (Ø-Gewicht 61,8 kg)	Q4D: 50 I.E.	3.090 I.E.	1	0	0	0	1	91 Packungen à 500 I.E. 91 Packungen à 3.000 I.E.
	Q7D: 75 I.E.	4.635 I.E.	0	0	0	1	1	52 Packungen à 2.000 I.E. 52 Packungen à 3.000 I.E.

Q4D: Eine Injektion alle 4 Tage
Q7D: Eine Injektion alle 7 Tage

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Rekombinante Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit

Tabelle 3-13: Verbrauchsberechnung pro Patient nach Altersgruppen für Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)

Altersgruppe	Dosierung (I.E./kg)	Verbrauch pro Gabe	Verfügbare Packungsgrößen (I.E.)				Jahresdurchschnittsverbrauch (Packungen)
			250	500	1.000	2.000	
Patienten ≥ 18 Jahre (Ø-Gewicht 85 kg)	40 I.E.	3.400 I.E.	0	1	1	1	104 Packungen à 500 I.E. 104 Packungen à 1.000 I.E. 104 Packungen à 2.000 I.E.
	50 I.E.	4.250 I.E.	1	0	0	2	104 Packungen à 250 I.E. 208 Packungen à 2.000 I.E.
Patienten 12–<18 Jahre (Ø-Gewicht 61,8 kg)	40 I.E.	2.472 I.E.	0	1	0	1	104 Packungen à 500 I.E. 104 Packungen à 2.000 I.E.
	50 I.E.	3.090 I.E.	1	0	1	1	104 Packungen à 250 I.E. 104 Packungen à 1.000 I.E. 104 Packungen à 2.000 I.E.

Tabelle 3-14: Verbrauchsberechnung pro Patient nach Altersgruppen für Efmorococog alfa (Elocta®)

Altersgruppe	Dosierung (I.E./kg)	Verbrauch pro Gabe	Verfügbare Packungsgrößen (I.E.)						Jahresdurchschnittsverbrauch (Packungen)
			250	500	1.000	1.500	2.000	3.000	
Patienten ≥ 18 Jahre (Ø-Gewicht 85 kg)	Q5D: 25 I.E.	2.125 I.E.	1	0	0	0	1	0	73 Packungen à 250 I.E. 73 Packungen à 2.000 I.E.
	Q3D: 65 I.E.	5.525 I.E.	1	1	0	0	1	1	122 Packungen à 250 I.E. 122 Packungen à 500 I.E. 122 Packungen à 2.000 I.E. 122 Packungen à 3.000 I.E.
Patienten 12–<18 Jahre (Ø-Gewicht 61,8 kg)	25 I.E.	1.545 I.E.	1	0	0	1	0	0	73 Packungen à 250 I.E. 73 Packungen à 1.500 I.E.
	65 I.E.	4.017 I.E.	1	0	0	0	2	0	122 Packungen à 250 I.E. 244 Packungen à 2.000 I.E.
Q3D: Eine Injektion alle 3 Tage Q5D: Eine Injektion alle 5 Tage									

Tabelle 3-15: Verbrauchsberechnung pro Patient nach Altersgruppen für Damoctocog alfa pegol (Jivi®)

Altersgruppe	Dosierung (I.E./kg)	Verbrauch pro Gabe	Verfügbare Packungsgrößen (I.E.)					Jahresdurchschnittsverbrauch (Packungen)
			250	500	1.000	2.000	3.000	
Patienten ≥ 18 Jahre (Ø-Gewicht 85 kg)	Q7D: 60 I.E.	5.100 I.E.	1	0	0	1	1	52 Packungen à 250 I.E. 52 Packungen à 2.000 I.E. 52 Packungen à 3.000 I.E.
	Q5D: 60 I.E.	5.100 I.E.	1	0	0	1	1	73 Packungen à 250 I.E. 73 Packungen à 2.000 I.E. 73 Packungen à 3.000 I.E.
Patienten 12–<18 Jahre (Ø-Gewicht 61,8 kg)	Q7D: 60 I.E.	3.708 I.E.	1	1	0	0	1	52 Packungen à 250 I.E. 52 Packungen à 500 I.E. 52 Packungen à 3.000 I.E.
	Q5D: 60 I.E.	3.708 I.E.	1	1	0	0	1	73 Packungen à 250 I.E. 73 Packungen à 500 I.E. 73 Packungen à 3.000 I.E.

Q5D: Eine Injektion alle 5 Tage
Q7D: Eine Injektion alle 7 Tage

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Rekombinante Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate mit Standard-Halbwertszeit

Tabelle 3-16: Verbrauchsberechnung pro Patient nach Altersgruppen für Octocog alfa (Helixate NexGen®)

Altersgruppe	Dosierung (I.E./kg)	Verbrauch pro Gabe	Verfügbare Packungsgrößen (I.E.)					Jahresdurchschnittsverbrauch (Packungen)
			250	500	1.000	2.000	3.000	
Patienten ≥ 18 Jahre (Ø-Gewicht 85 kg)	Q3D: 20 I.E.	1.700 I.E.	1	1	1	0	0	122 Packungen à 250 I.E. 122 Packungen à 500 I.E. 122 Packungen à 1.000 I.E.
	Q2D: 40 I.E.	3.400 I.E.	0	1	0	0	1	183 Packungen à 500 I.E. 183 Packungen à 3.000 I.E.
Patienten 12–<18 Jahre (Ø-Gewicht 61,8 kg)	Q3D: 20 I.E.	1.236 I.E.	1	0	1	0	0	122 Packungen à 250 I.E. 122 Packungen à 1.000 I.E.
	Q2D: 40 I.E.	2.472 I.E.	0	1	0	1	0	183 Packungen à 500 I.E. 183 Packungen à 2.000 I.E.

Q2D: Eine Injektion alle 2 Tage
Q3D: Eine Injektion alle 3 Tage

Tabelle 3-17: Verbrauchsberechnung pro Patient nach Altersgruppen für Lonoctocog alfa (Afstyla®)

Altersgruppe	Dosierung (I.E./kg)	Verbrauch pro Gabe	Verfügbare Packungsgrößen (I.E.)						Jahresdurchschnittsverbrauch (Packungen)
			250	500	1.000	1.500	2.000	3.000	
Patienten ≥ 18 Jahre (Ø-Gewicht 85 kg)	2 × wöchentl. 20 I.E.	1.700 I.E.	1	0	0	1	0	0	104 Packungen à 250 I.E. 104 Packungen à 1.500 I.E.
	3 × wöchentl. 40 I.E.	4.250 I.E.	1	0	1	0	0	1	156 Packungen à 250 I.E. 156 Packungen à 1.000 I.E. 156 Packungen à 3.000 I.E.
Patienten 12–<18 Jahre (Ø-Gewicht 61,8 kg)	2 × wöchentl. 20 I.E.	1.236 I.E.	1	0	1	0	0	0	104 Packungen à 250 I.E. 104 Packungen à 1.000 I.E.
	3 × wöchentl. 50 I.E.	3.090 I.E.	1	0	0	0	0	1	156 Packungen à 250 I.E. 156 Packungen à 3.000 I.E.

Tabelle 3-18: Verbrauchsberechnung pro Patient nach Altersgruppen für Moroctocog alfa (RefactoAF®)

Altersgruppe	Dosierung (I.E./kg)	Verbrauch pro Gabe	Verfügbare Packungsgrößen (I.E.)					Jahresdurchschnittsverbrauch (Packungen)
			250	500	1.000	2.000	3.000	
Patienten ≥ 18 Jahre (Ø-Gewicht 85 kg)	Q3D: 20 I.E.	1.700 I.E.	1	1	1	0	0	122 Packungen à 250 I.E. 122 Packungen à 500 I.E. 122 Packungen à 1.000 I.E.
	Q2D: 40 I.E.	3.400 I.E.	0	1	0	0	1	183 Packungen à 500 I.E. 183 Packungen à 3.000 I.E.
Patienten 12–<18 Jahre (Ø-Gewicht 61,8 kg)	Q3D: 20 I.E.	1.236 I.E.	1	0	1	0	0	122 Packungen à 250 I.E. 122 Packungen à 1.000 I.E.
	Q2D: 40 I.E.	2.472 I.E.	0	1	0	1	0	183 Packungen à 500 I.E. 183 Packungen à 2.000 I.E.
Q2D: Eine Injektion alle 2 Tage Q3D: Eine Injektion alle 3 Tage								

Tabelle 3-19: Verbrauchsberechnung pro Patient nach Altersgruppen für Simoctocog alfa (Nuwiq®)

Altersgruppe	Dosierung (I.E./kg)	Verbrauch pro Gabe	Verfügbare Packungsgrößen (I.E.)						Jahresdurchschnittsverbrauch (Packungen)
			250	500	1.000	2.000	2.500	3.000	
Patienten ≥ 18 Jahre (Ø-Gewicht 85 kg)	Q3D: 20 I.E.	1.700 I.E.	1	1	1	0	0	0	122 Packungen à 250 I.E. 122 Packungen à 500 I.E. 122 Packungen à 1.000 I.E.
	Q2D: 40 I.E.	3.400 I.E.	0	1	0	0	0	1	183 Packungen à 500 I.E. 183 Packungen à 3.000 I.E.
Patienten 12–<18 Jahre (Ø-Gewicht 61,8 kg)	Q3D: 20 I.E.	1.236 I.E.	1	0	1	0	0	0	122 Packungen à 250 I.E. 122 Packungen à 1.000 I.E.
	Q2D: 40 I.E.	2.472 I.E.	0	0	0	0	1	0	183 Packungen à 2.500 I.E.

Q2D: Eine Injektion alle 2 Tage
Q3D: Eine Injektion alle 3 Tage

Tabelle 3-20: Verbrauchsberechnung pro Patient nach Altersgruppen für Turoctocog alfa (NovoEight®)

Altersgruppe	Dosierung (I.E./kg)	Verbrauch pro Gabe	Verfügbare Packungsgrößen (I.E.)						Jahresdurchschnittsverbrauch (Packungen)
			250	500	1.000	1.500	2.000	3.000	
Patienten ≥ 18 Jahre (Ø-Gewicht 85 kg)	3 × wöchentl. 20 I.E.	1.700 I.E.	1	0	0	1	0	0	156 Packungen à 250 I.E. 156 Packungen à 1.500 I.E.
	3 × wöchentl. 50 I.E.	4.250 I.E.	1	0	0	0	2	0	156 Packungen à 250 I.E. 312 Packungen à 2.000 I.E.
Patienten 12–<18 Jahre (Ø-Gewicht 61,8 kg)	3 × wöchentl. 20 I.E.	1.236 I.E.	1	0	1	0	0	0	156 Packungen à 250 I.E. 156 Packungen à 1.000 I.E.
	3 × wöchentl. 50 I.E.	3.090 I.E.	1	0	0	0	0	1	156 Packungen à 250 I.E. 156 Packungen à 3.000 I.E.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate

Tabelle 3-21: Verbrauchsberechnung pro Patient nach Altersgruppen für das aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparat Fanhdi®

Altersgruppe	Dosierung (I.E./kg)	Verbrauch pro Gabe	Verfügbare Packungsgrößen (I.E.)				Jahresdurchschnittsverbrauch (Packungen)
			250	500	1.000	1.500	
Patienten ≥ 18 Jahre (Ø-Gewicht 85 kg)	Q3D: 20 I.E.	1.700 I.E.	1	0	0	1	122 Packungen à 250 I.E. 122 Packungen à 1.500 I.E.
	Q2D: 40 I.E.	3.400 I.E.	0	1	0	2	183 Packungen à 500 I.E. 366 Packungen à 1.500 I.E.
Patienten 12–<18 Jahre (Ø-Gewicht 61,8 kg)	Q3D: 20 I.E.	1.236 I.E.	1	0	1	0	122 Packungen à 250 I.E. 122 Packungen à 1.000 I.E.
	Q2D: 40 I.E.	2.472 I.E.	0	0	1	1	183 Packungen à 1.000 I.E. 183 Packungen à 1.500 I.E.
Q2D: Eine Injektion alle 2 Tage Q3D: Eine Injektion alle 3 Tage							

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

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Packungsgröße	Herstellerabgabepreis in Euro	Kosten pro Packung (Herstellerabgabepreis zzgl. Mehrwertsteuer)	Kosten pro I.E. zu Lasten der GKV
Zu bewertendes Arzneimittel				
Turoctocog alfa pegol (Esperoct®) PZN: 15635371	500 I.E.	600,00 €	714,00 €	1,43 €
Turoctocog alfa pegol (Esperoct®) PZN: 15635388	1.000 I.E.	1.200,00 €	1.428,00 €	1,43 €
Turoctocog alfa pegol (Esperoct®) PZN: 15635394	1.500 I.E.	1.800,00 €	2.142,00 €	1,43 €
Turoctocog alfa pegol (Esperoct®) PZN: 15635425	2.000 I.E.	2.400,00 €	2.856,00 €	1,43 €
Turoctocog alfa pegol (Esperoct®) PZN: 15635431	3.000 I.E.	3.600,00 €	4.284,00 €	1,43 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Rekombinante Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit				
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) PZN: 12571860	250 I.E.	225,50 €	268,35 €	1,07 €
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) PZN: 12571877	500 I.E.	451,00 €	536,69 €	1,07 €
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) PZN: 12571883	1.000 I.E.	902,00 €	1.073,38 €	1,07 €
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) PZN: 12571908	2.000 I.E.	1.804,00 €	2.146,76 €	1,07 €
Emfoctocog alfa (Elocta®) PZN: 11328376	250 I.E.	235,50 €	280,25 €	1,12 €
Emfoctocog alfa (Elocta®) PZN: 11328382	500 I.E.	471,00 €	560,49 €	1,12 €
Emfoctocog alfa (Elocta®) PZN: 11328399	1.000 I.E.	942,00 €	1.120,98 €	1,12 €
Emfoctocog alfa (Elocta®) PZN: 11328413	1.500 I.E.	1.413,00 €	1.681,47 €	1,12 €
Emfoctocog alfa (Elocta®) PZN: 11328436	2.000 I.E.	1.884,00 €	2.241,96 €	1,12 €
Emfoctocog alfa (Elocta®) PZN: 11328442	3.000 I.E.	2.826,00 €	3.362,94 €	1,12 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Packungsgröße	Herstellerabgabepreis in Euro	Kosten pro Packung (Herstellerabgabepreis zzgl. Mehrwertsteuer)	Kosten pro I.E. zu Lasten der GKV
Damoctocog alfa pegol (Jivi®) PZN: 13708953	250 I.E.	372,50 €	443,28 €	1,77 €
Damoctocog alfa pegol (Jivi®) PZN: 13708976	500 I.E.	745,00 €	886,55 €	1,77 €
Damoctocog alfa pegol (Jivi®) PZN: 13708982	1.000 I.E.	1.490,00 €	1.773,10 €	1,77 €
Damoctocog alfa pegol (Jivi®) PZN: 13708999	2.000 I.E.	2.980,00 €	3.546,20 €	1,77 €
Damoctocog alfa pegol (Jivi®) PZN: 13709007	3.000 I.E.	4.470,00 €	5.319,30 €	1,77 €
Rekombinante Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate mit Standard-Halbwertszeit				
Octocog alfa (Helixate NexGen®) PZN: 00812175	250 I.E.	265,00 €	315,35 €	1,26 €
Octocog alfa (Helixate NexGen®) PZN: 00812181	500 I.E.	530,00 €	630,70 €	1,26 €
Octocog alfa (Helixate NexGen®) PZN: 00812270	1.000 I.E.	1.060,00 €	1.261,40 €	1,26 €
Octocog alfa (Helixate NexGen®) PZN: 02498607	2.000 I.E.	2.120,00 €	2.522,80 €	1,26 €
Octocog alfa (Helixate NexGen®) PZN: 07663270	3.000 I.E.	3.180,00 €	3.784,20 €	1,26 €
Lonoctocog alfa (Afstyla®) PZN: 12503522	250 I.E.	232,00 €	276,08 €	1,10 €
Lonoctocog alfa (Afstyla®) PZN: 12503539	500 I.E.	464,00 €	552,16 €	1,10 €
Lonoctocog alfa (Afstyla®) PZN: 12503545	1.000 I.E.	928,00 €	1.104,32 €	1,10 €
Lonoctocog alfa (Afstyla®) PZN: 12503597	1.500 I.E.	1.392,00 €	1.656,48 €	1,10 €
Lonoctocog alfa (Afstyla®) PZN: 12503574	2.000 I.E.	1.856,00 €	2.208,64 €	1,10 €
Lonoctocog alfa (Afstyla®) PZN: 12503580	3.000 I.E.	2.784,00 €	3.312,96 €	1,10 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Packungsgröße	Herstellerabgabepreis in Euro	Kosten pro Packung (Herstellerabgabepreis zzgl. Mehrwertsteuer)	Kosten pro I.E. zu Lasten der GKV
Moroctocog alfa (RefactoAF®) PZN: 7773320	250 I.E.	242,50 €	288,58 €	1,15 €
Moroctocog alfa (RefactoAF®) PZN: 7773337	500 I.E.	485,00 €	577,15 €	1,15 €
Moroctocog alfa (RefactoAF®) PZN: 7773343	1.000 I.E.	970,00 €	1.154,30 €	1,15 €
Moroctocog alfa (RefactoAF®) PZN: 7773366	2.000 I.E.	1.940,00 €	2.308,60 €	1,15 €
Moroctocog alfa (RefactoAF®) PZN: 7773372	3.000 I.E.	2.910,00 €	3.462,90 €	1,15 €
Simoctocog alfa (Nuwiq®) PZN: 10538120	250 I.E.	218,75 €	260,31 €	1,04 €
Simoctocog alfa (Nuwiq®) PZN: 10538137	500 I.E.	437,50 €	520,63 €	1,04 €
Simoctocog alfa (Nuwiq®) PZN: 10538143	1.000 I.E.	875,00 €	1.041,25 €	1,04 €
Simoctocog alfa (Nuwiq®) PZN: 10538172	2.000 I.E.	1.750,00 €	2.082,50 €	1,04 €
Simoctocog alfa (Nuwiq®) PZN: 13831398	2.500 I.E.	2.187,50 €	2.603,13 €	1,04 €
Simoctocog alfa (Nuwiq®) PZN: 13831406	3.000 I.E.	2.625,00 €	3.123,75 €	1,04 €
Simoctocog alfa (Nuwiq®) PZN: 13831412	4.000 I.E.	3.500,00 €	4.165,00 €	1,04 €
Turoctocog alfa (NovoEight®) PZN: 10174830	250 I.E.	207,50 €	246,93 €	0,99 €
Turoctocog alfa (NovoEight®) PZN: 10174847	500 I.E.	415,00 €	493,85 €	0,99 €
Turoctocog alfa (NovoEight®) PZN: 10174853	1.000 I.E.	830,00 €	987,70 €	0,99 €
Turoctocog alfa (NovoEight®) PZN: 10174876	1.500 I.E.	1.245,00 €	1.481,55 €	0,99 €
Turoctocog alfa (NovoEight®) PZN: 10174882	2.000 I.E.	1.660,00 €	1.975,40 €	0,99 €
Turoctocog alfa (NovoEight®) PZN: 10174899	3.000 I.E.	2.490,00 €	2.963,10 €	0,99 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Packungsgröße	Herstellerabgabepreis in Euro	Kosten pro Packung (Herstellerabgabepreis zzgl. Mehrwertsteuer)	Kosten pro I.E. zu Lasten der GKV
Aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate				
Fanhdi® PZN: 739722	250 I.E.	207,50 €	246,93 €	0,99 €
Fanhdi® PZN: 739739	500 I.E.	415,00 €	493,85 €	0,99 €
Fanhdi® PZN: 739745	1.000 I.E.	830,00 €	987,70 €	0,99 €
Fanhdi® PZN: 3178773	1.500 I.E.	1.245,00 €	1.481,55 €	0,99 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Faktor VIII-Präparate sind gemäß § 47 Abs. 1 Satz 2a des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz, AMG, § 47 Vertriebsweg) nicht an den Vertriebsweg über Apotheken gebunden, sondern können direkt an Hämophilie-Zentren und die behandelnden Ärzte und Ärztinnen abgegeben werden. Gleichzeitig können Gerinnungsfaktoren von den Preisspannen und Preisen der Apotheken nach § 1 Abs. 3 Nr. 3 und 6 der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) ausgenommen werden, weshalb kein Herstellerrabatt gemäß § 130a SGB V für diese Arzneimittel anfällt.

Unter Berücksichtigung der aktuellen Rechtsprechung, gemäß Bundessozialgericht Aktenzeichen B 6 KA 18/14 R, welche zur Wahl der kostengünstigsten Bezugsquelle verpflichtet, und der Spruchpraxis des G-BA, werden die Kosten für Arzneimittel zur Behandlung von Hämophilie A auf Basis des Direktvertriebs (Herstellerabgabepreis zzgl. Mehrwertsteuer 19 %) berechnet [1]. Alle Preisangaben wurden der Großen Deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe, Stand: 05.07.2019) entnommen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-23: 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Turoctocog alfa pegol (Esperoct®)	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A ≥12 Jahre	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu erwarten.	Entfällt	Entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Rekombinante Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit				
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A ≥12 Jahre	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu erwarten.	Entfällt	Entfällt
Efmoroctocog alfa (Elocta®)	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A ≥12 Jahre	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu erwarten.	Entfällt	Entfällt
Damococog alfa pegol (Jivi®)	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A ≥12 Jahre	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu erwarten.	Entfällt	Entfällt

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
Rekombinante Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate mit Standard-Halbwertszeit				
Octocog alfa (z. B. Helixate NexGen®)	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A ≥12 Jahre	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu erwarten.	Entfällt	Entfällt
Lonocog alfa (Afstyla®)	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A ≥12 Jahre	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu erwarten.	Entfällt	Entfällt
Moroctocog alfa (RefactoAF®)	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A ≥12 Jahre	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu erwarten.	Entfällt	Entfällt
Simocog alfa (Nuwiq®)	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A ≥12 Jahre	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu erwarten.	Entfällt	Entfällt
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A ≥12 Jahre	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu erwarten.	Entfällt	Entfällt
Aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate				
Fanndi®	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A ≥12 Jahre	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu erwarten.	Entfällt	Entfällt

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Grundsätzlich wird bei Faktor VIII-Präparaten von einem einheitlichen Bedarf an Routinemaßnahmen ausgegangen, da sich diese in erster Linie aus der Indikation ableiten und nicht aus der Anwendung eines einzelnen Arzneimittels. Die Maßnahmen laut Fachinformationen gelten als regelhafte Leistungen im Indikationsgebiet, die sowohl auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels, als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie anfallen. Daher ergeben sich in dieser Hinsicht keine regelhaften Unterschiede im Vergleich zwischen den verschiedenen Präparaten. Gemäß dem Vorgehen des G-BA in den vorangegangenen Nutzenbewertungen zu Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) und Efmoroctocog alfa (Elocta®) werden daher keine zusätzlichen GKV-Leistungen für Turoctocog alfa pegol (Esperoct®) angerechnet [1, 19].

Folgende Maßnahmen gelten gemäß Fachinformationen als regelhafte Leistungen im Indikationsgebiet, die sowohl auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels, als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie anfallen. Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen zur Behandlung von Hämophilie A-Patienten sind außerdem in Abschnitt 3.5 beschrieben.

Kontrolle des Faktor VIII-Aktivitäts-Levels

Die Fachinformationen empfehlen zur genauen Bestimmung von Dosis und Applikationsfrequenz der Infusionen die Kontrolle der Faktor VIII-Spiegel [7]. Hierdurch wird berücksichtigt, dass jeder Patient hinsichtlich der Halbwertszeit und Recovery anders auf Faktor VIII-Präparate reagieren kann. Im Rahmen einer Bedarfsbehandlung, vor allem bei großen chirurgischen Interventionen, ist eine genaue Überwachung der Substitutionstherapie durch eine Gerinnungsanalyse (Faktor VIII-Aktivität im Plasma) vorgesehen.

Hemmkörper-Monitoring

Die Hemmkörperbildung ist eine bekannte Nebenwirkung von Patienten mit Hämophilie A durch Behandlung mit Faktor VIII-Produkten. Daher wird in den Fachinformationen [7] empfohlen, nach wiederholter Anwendung der Präparate die Bildung von Hemmkörpern zu überwachen. Diese kann unter Verwendung geeigneter biologischer Testverfahren in Bethesda-Einheiten quantifiziert werden.

Applikation

Die Applikation eines zentralen Venenkatheters kann bei bestimmten Patienten aufgrund von schlechten Venenverhältnissen oder Spritzenangst indiziert sein. Die Applikation sowie die Schulung des Patienten in Bezug auf Anwendung und Pflege stellt keine regelmäßige zusätzliche GKV-Leistung dar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-23 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 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	Entfällt

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es wurden keine zusätzlichen GKV-Leistungen identifiziert, welche entsprechend der Vorgaben des G-BA als regelhafte Unterschiede zwischen zu bewertendem Arzneimittel und zweckmäßiger Vergleichstherapie aufzuführen sind.

Geben Sie in Tabelle 3-25 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 3-23 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-24 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-6 (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 3-25: 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Turoctocog alfa pegol (Esperoct®)	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A ≥ 12 Jahre	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu erwarten.	Entfällt	Entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Rekombinante Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit				
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A ≥ 12 Jahre	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu erwarten.	Entfällt	Entfällt
Efmoroctocog alfa (Elocta®)	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A ≥ 12 Jahre	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu erwarten.	Entfällt	Entfällt
Damococog alfa pegol (Jivi®)	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A ≥ 12 Jahre	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu erwarten.	Entfällt	Entfällt
Rekombinante Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate mit Standard-Halbwertszeit				
Octocog alfa (z. B. Helixate NexGen®)	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A ≥ 12 Jahre	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu erwarten.	Entfällt	Entfällt
Lonococog alfa (Afstyla®)	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A ≥ 12 Jahre	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu erwarten.	Entfällt	Entfällt

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
Moroctocog alfa (RefactoAF®)	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A ≥ 12 Jahre	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu erwarten.	Entfällt	Entfällt
Simoctocog alfa (Nuwiq®)	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A ≥ 12 Jahre	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu erwarten.	Entfällt	Entfällt
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A ≥ 12 Jahre	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu erwarten.	Entfällt	Entfällt
Aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate				
Fanhdi®	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A ≥ 12 Jahre	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu erwarten.	Entfällt	Entfällt

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-26 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, 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.

In der nachfolgenden Tabelle 3-26 erfolgen die Angaben zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sowie für die GKV insgesamt für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßige Vergleichstherapie ausschließlich für die Prophylaxe der schweren Hämophilie A.

Der Bedarf von Faktor VIII-Präparaten bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Hämophilie A ist patientenindividuell unterschiedlich. Eine gegebenenfalls notwendige Bedarfsbehandlung erfolgt ebenfalls patientenindividuell in Abhängigkeit des behandlungsbedürftigen Blutungsereignisses oder etwaigen chirurgischen Eingriffen. Eine detaillierte Betrachtung der prophylaktische Behandlung der leichten sowie mittelschweren Hämophilie A und der Bedarfsbehandlung entfällt deshalb in Analogie zur Spruchpraxis von IQWiG und G-BA [1-6].

Tabelle 3-26: 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 ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Turoctocog alfa pegol (Esperoct®) Q4D	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 18 Jahre	584.766,00 €	1.546.706.070 € – 1.741.433.148 €
	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, 12–<18 Jahre	454.818,00 €	89.599.146 € – 100.059.960 €
Turoctocog alfa pegol (Esperoct®) Q7D	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 18 Jahre	482.664,00 €	1.276.646.280 € – 1.437.373.392 €
	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, 12–<18 Jahre	371.280,00 €	73.142.160 € – 81.681.600 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Rekombinante Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit			
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 18 Jahre	390.710,32 € – 474.434,48 €	1.033.428.796 € – 1.412.865.881 €
	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, 12–<18 Jahre	279.078,80 € – 362.802,96 €	54.978.524 € – 79.816.651 €
Emfococog alfa (Elocta®)	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 18 Jahre	184.121,33 € – 786.368,08 €	487.000.918 € – 2.341.804.142 €
	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, 12–<18 Jahre	143.205,56 € – 581.228,74 €	28.211.495 € – 127.870.323 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Damoctocog alfa pegol (Jivi [®])	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 18 Jahre	484.056,56 € – 679.540,94 €	1.280.329.601 € – 2.023.672.919 €
	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, 12–<18 Jahre	368.804,80 € – 517.745,20 €	72.654.546 € – 113.903.944 €
Rekombinante Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate mit Standard-Halbwertszeit			
Octocog alfa (z. B. Helixate NexGen [®])	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 18 Jahre	269.308,90 € – 807.926,70 €	712.322.041 € – 2.406.005.713 €
	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, 12–<18 Jahre	192.363,50 € – 577.090,50 €	37.895.610 € – 126.959.910 €
Lonoctocog alfa (Afstyla [®])	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 18 Jahre	200.986,24 € – 732.164,16 €	531.608.605 € – 2.180.384.868 €
	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, 12–<18 Jahre	143.561,60 € – 559.890,24 €	28.281.635 € – 123.175.853 €
Moroctocog alfa (RefactoAF [®])	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 18 Jahre	246.443,66 € – 739.329,15 €	651.843.481 € – 2.201.722.209 €
	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, 12–<18 Jahre	176.031,36 € – 528.092,25 €	34.678.178 € – 116.180.295 €
Simoctocog alfa (Nuwiq [®])	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 18 Jahre	222.307,18 € – 666.921,54 €	588.002.491 € – 1.986.092.346 €
	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, 12–<18 Jahre	158.790,32 € – 476.372,79 €	31.281.693 € – 104.802.014 €
Turoctocog alfa (NovoEight [®])	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 18 Jahre	269.642,88 € – 654.845,88 €	713.205.418 € – 1.950.131.031 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, 12-<18 Jahre	192.602,28 € – 500.764,68 €	37.942.649 € – 110.168.230 €
Aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate			
Fanhdi®	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, ≥ 18 Jahre	210.874,56 € – 632.621,85 €	557.763.211 € – 1.883.947.869 €
	Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A, 12-<18 Jahre	150.624,86 € – 451.872,75 €	29.673.097 € – 99.412.005 €
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>Bei der Kostendarstellung wurde das Dosierungsschema mit der größten Verbrauchsspanne und mit den geringsten bzw. höchsten Kosten verwendet. Der Verbrauch bei Anwendung der anderen Dosierungsschemas liegt innerhalb der errechneten Verbrauchs- und Kosten-spanne.</p>			

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.

Hämophilie A-Patienten leiden an einer seltenen erblich-bedingten Blutgerinnungsstörung, die nach aktueller medizinischer Kenntnis nach wie vor als unheilbar gilt. Daher hat die Hämophilie A in der Regel eine kontinuierliche und lebenslange Substitutionstherapie zur Folge. In der derzeitigen Versorgungssituation in Deutschland ist davon auszugehen, dass jeder substituionspflichtige Hämophilie A-Patient auch tatsächlich mit einem Faktor VIII-Präparat versorgt wird, wobei die prophylaktische Behandlung hier im Vordergrund steht. Da die Neuerkrankungsrate relativ gering ist (siehe Abschnitt 3.2.3), wird der Versorgungsanteil sich zunächst vorwiegend aus Therapiewechslern ergeben, die ihr derzeitiges Faktor VIII-Präparat gegen Turoctocog alfa pegol (Esperoct®) austauschen.

Gegenanzeigen sämtlicher Faktor VIII-Präparate kommen nur im Einzelfall vor und beschränken sich üblicherweise auf Überempfindlichkeiten gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile des Faktor VIII-Produkts (beispielsweise gegen Hamsterprotein durch die Herstellung von Turoctocog alfa pegol in *Chinese Hamster Ovary* (CHO)-Zellen). Ihr Einfluss auf den Versorgungsanteil wird daher als vernachlässigbar eingeschätzt. Neben dieser genannten Kontraindikation gibt es keine Gründe, weshalb eine Behandlung Turoctocog alfa pegol (Esperoct®) nicht in Frage kommen sollte. Zur Rate der Therapieabbrüche liegen keine Daten vor.

Die übliche Behandlung der Hämophilie A wird in Form einer Langzeitprophylaxe durchgeführt. Das Injektionsintervall im Rahmen dieser Langzeitprophylaxe variiert je nach Präparat von einer Dosis alle 2 Tage bis hin zu einer Dosis alle 7 Tage (siehe Abschnitt 3.3.1 und Tabelle 3-9). Zu den Faktor VIII-Präparaten, die alle 2 bis 3 Tage injiziert werden müssen, gehören in der Regel alle Faktor VIII-Präparate mit Standard-Halbwertszeit. Turoctocog alfa pegol (Esperoct®) und andere halbwertszeitverlängerte Faktor VIII-Präparate erlauben aufgrund ihrer um 1,4–1,6-fach verlängerten Halbwertszeit gegenüber Standard-Faktor VIII-Präparaten seltenere Gaben, sodass in einzelnen Fällen eine einzige Dosis pro Woche ausreichen kann [20-23]. Die Prophylaxe mit halbwertszeitverlängerten Faktor VIII-Präparaten führt außerdem zu höheren Talspiegeln und geht mit einer Reduktion des Blutungsrisikos sowie einer Senkung der subjektiv empfundenen Krankheitslast einher. Insgesamt ist daher zu erwarten, dass Patienten halbwertszeitverlängerte Faktor VIII-Präparate, und damit auch Turoctocog alfa pegol (Esperoct®), aufgrund ihrer geringeren Injektionsfrequenz bei höheren erzielbaren Faktor-Aktivitätslevel den Standard-Faktor VIII-Präparaten vorziehen werden.

Die Abschätzung des Versorgungsanteils von Turoctocog alfa pegol (Esperoct®) ist grundsätzlich mit Unsicherheiten verbunden. Dies ist darin begründet, dass Faktor VIII-Präparate gemäß § 47 Abs. 1 S. 2a AMG nicht an den Apothekenvertriebsweg gebunden sind, wodurch ein großer Anteil der Faktorpräparate im Direktvertrieb von den pharmazeutischen Unternehmen an Hämophilie-Zentren oder Krankenhäuser abgegeben wird [24]. Insgesamt ist eine belastbare Schätzung des künftigen Versorgungsanteils von Turoctocog alfa pegol (Esperoct®) derzeit nicht möglich.

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

Die erwarteten Versorgungsanteile lassen sich derzeit nicht belastbar abschätzen und daher lassen sich auch Veränderungen in den Jahrestherapiekosten nicht vorhersagen. Die Angaben der Kosten für die gesamte GKV-Population, wie in Tabelle 3-26 in Abschnitt 3.3.5 angegeben, stellen eine deutliche Überschätzung der durch Turoctocog alfa pegol verursachten Kosten dar. Das liegt zum einen daran, dass eine Reihe von Therapieoptionen für die Behandlung der Hämophilie A zur Verfügung stehen und zum anderen daran, dass für die Kostenberechnung in diesem Dossier davon ausgegangen wird, dass alle substitutionspflichtigen Patienten die prophylaktisch behandelt werden.

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.

Die Angaben zur Bestimmung der Behandlungstage, zum Behandlungsmodus, zur benötigten Dosis und zum entsprechenden Verbrauch der Faktor VIII-Präparate wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Die Darstellung der effektiven Verbräuche entspricht den aktuellen Vorgaben des G-BA.

Die Kosten für die Arzneimittel basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe mit dem Informationsstand 05.07.2019. Die Berechnung der Kosten von Turoctocog alfa pegol (Esperoct®) und der zVT folgt dem aktuellen Vorgehen des G-BA in der Indikation Hämophilie A.

Zur Bestimmung der zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen wurden die Angaben aus den Fachinformationen der Faktor VIII-Präparate miteinander verglichen.

Die Anzahl der Patienten in der GKV zur Berechnung der Jahrestherapiekosten der GKV entspricht den Herleitungen aus Abschnitt 3.2.3.

Die Annahmen zu den Versorgungsanteilen basieren auf den Angaben aus den Fachinformationen der Faktor VIII-Präparate sowie auf den Ausführungen in Abschnitt 3.2.

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. G-BA (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Rurioctocog alfa pegol. [Zugriff: 20.12.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5389/2018-11-01_AM-RL-XII_Rurioctocog-alfa-pegol_D-356_TrG.pdf.
2. IQWiG (2018): Rurioctocog alfa pegol (Hämophilie A) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, IQWiG Berichte – Nr. 658, A18-32. [Zugriff: 20.08.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2428/2018-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Rurioctocog-alfa-pegol-D-356.pdf.
3. G-BA (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lonoctocog alfa. [Zugriff: 06.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4484/2017-07-20_AM-RL-XII_Lonoctocog-alfa_D-273-TrG.pdf.
4. IQWiG (2017): Lonoctocog alfa - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Bericht Nr. 506; A17-03). [Zugriff: 06.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1798/2017-05-02_Nutzenbewertung-IQWiG_Lonoctocog_alfa-D-273.pdf.
5. G-BA (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Damocotcog alfa pegol. [Zugriff: 24.06.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5791/2019-06-20_AM-RL-XII_Damocotcog%20alfa%20pegol_D-425_TrG.pdf.
6. IQWiG (2019): Damocotcog alfa pegol (Hämophilie A) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, IQWiG Berichte – Nr. 745, A18-86. [Zugriff: 08.05.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2857/2019-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Damocotcog-alfa-pegol_D-425.pdf.
7. Novo Nordisk (2019): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC), Turoctocog alfa pegol (Esperoct). [Zugriff: 25.06.2019]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190620145011/anx_145011_de.pdf.
8. Shire (2018): ADYNOVI 2 ml; Fachinformation. Stand: 02.2018 [Zugriff: 21.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Swedish Orphan Biovitrum (2015): ELOCTA; Fachinformation. Stand: 11.2017 [Zugriff: 06.06.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Bayer (2018): Jivi® 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E./3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 11.2018 [Zugriff: 08.01.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. Bayer (2000): Helixate® NexGen 250 / 500 / 1000 / 2000 / 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 09.2016 [Zugriff: 21.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

12. CSL Behring (2017): AFSTYLA 250 I.E. / 500 I.E. / 1000 I.E. / 1500 I.E. / 2000 I.E. / 2500 I.E. / 3000 I.E.; Fachinformation. Stand: 07.2017 [Zugriff: 06.06.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Pfizer (1999): 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; Fachinformation. Stand: 01.2018 [Zugriff: 06.06.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. Octapharma (2014): Nuwiq, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 03.2018 [Zugriff: 06.06.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Novo Nordisk (2013): NovoEight; Fachinformation. Stand: 04.2018 [Zugriff: 06.06.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Grifols (1999): Fanhdi 250 I. E./500 I. E./1000 I. E./1500 I. E.; Fachinformation. Stand: 12.2017 [Zugriff: 21.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. Statistisches Bundesamt (2017): Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. [Zugriff: 08.03.2019]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf? blob=publicationFile&v=4>.
18. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2017): Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. [Zugriff: 09.07.2019]. URL: <http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/ XWD FORMPROC?TARGET=&PAGE= XWD D 2&OPINDEX=2&HANDLER= XWD CUBE.SETPGS&DATACUBE= XWD 3 0&D.000=3739&D.003=42>.
19. G-BA (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGV V - Efmoroctocog alfa. [Zugriff: 06.06.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3824/2016-06-16_AM-RL-XII_Efmoroctocog-alfa_D-195_TrG.pdf.
20. Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, Bevan DH, Mant T, Shima M, et al. (2015): Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood*; blood-2015-03-630897.
21. Coyle T, Reding M, Lin J, Michaels L, Shah A, Powell J (2014): 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*; 12(4):488-96.
22. Tiede A, Brand B, Fischer R, Kavakli K, Lentz S, Matsushita T, et al. (2013): Enhancing the pharmacokinetic properties of recombinant factor VIII: first-in-human trial of glycoPEGylated recombinant factor VIII in patients with hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 11(4):670-8.
23. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, et al. (2014): Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood*; 123(3):317-25.
24. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2019): Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG), § 47 Vertriebsweg. [Zugriff: 30.01.2019]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/_47.html.

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 der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ von Turoctocog alfa pegol (Esperoct®) entnommen [1].

Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung der Hämophilie erfahrenen Arztes begonnen werden.

Zuvor unbehandelte Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Esperoct® bei zuvor unbehandelten Patienten ist bisher noch nicht erwiesen.

Behandlungsüberwachung

Im Behandlungsverlauf wird eine angemessene Kontrolle der Faktor VIII-Aktivitätsspiegel empfohlen, um bei Bedarf Anpassungen des Dosierungsschemas von Esperoct vornehmen zu können. Einzelne Patienten können unterschiedlich auf Faktor VIII ansprechen, was sich an unterschiedlichen Halbwertszeiten und inkrementellen Wiederfindungsraten zeigt. Die Dosierung auf Basis des Körpergewichts muss für unter- oder übergewichtige Patienten unter Umständen angepasst werden. Insbesondere im Fall von großen chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der Faktor VIII-Substitutionstherapie durch Messung der Faktor VIII-Aktivität im Plasma erforderlich.

Die Faktor VIII-Aktivität von Esperoct® lässt sich mit den herkömmlichen Faktor VIII-Testmethoden, dem chromogenen Test und dem Einstufen-Test bestimmen.

Bei Anwendung eines in vitro Thromboplastinzeit (aPTT)-basierten Einstufen-Gerinnungstests zur Bestimmung der Faktor VIII-Aktivität in den Blutproben der Patienten, können die Ergebnisse der Faktor VIII-Aktivität im Plasma sowohl durch den Typ des aPTT Reagenz als auch den im Test verwendeten Referenzstandard signifikant beeinträchtigt werden.

Bei der Verwendung eines Einstufen-Gerinnungstests sollten gewisse siliziumbasierte Reagenzien vermieden werden, da sie zu einer Unterbewertung führen. Außerdem können zwischen den Testergebnissen, die mittels eines aPTT-basierten Einstufen-Gerinnungstests und denen, die mittels des chromogenen Tests entsprechend des Europäischen Arzneibuch (Ph. Eur) erhalten wurden, signifikante Diskrepanzen auftreten. Dies ist insbesondere dann von Bedeutung, wenn die Labore und/oder die im Test verwendeten Reagenzien geändert werden.

Dosierung

Die Dosis, das Dosierungsintervall und die Dauer der Substitutionstherapie sind vom Schweregrad des Faktor VIII-Mangels, Ort und Ausmaß der Blutung, dem angestrebten Faktor VIII-Aktivitätsspiegel sowie vom klinischen Zustand des Patienten abhängig. Die Anzahl der verabreichten Faktor VIII- Einheiten wird, auf Grundlage des derzeitigen WHO-Konzentrationsstandards für Faktor VIII-Produkte, in Internationalen Einheiten (I.E.) ausgedrückt. Die Faktor VIII-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (bezogen auf die normalen Spiegel im Humanplasma) oder in Internationalen Einheiten pro dl (bezogen auf den aktuellen internationalen Standard für Faktor VIII im Plasma) angegeben.

Eine Internationale Einheit (I.E.) der Faktor VIII-Aktivität entspricht der Menge an Faktor VIII in einem Milliliter Humanplasma

Bedarfsbehandlung und Behandlung von Blutungsepisoden

Die Berechnung der benötigten Dosis an Faktor VIII beruht auf dem Erfahrungswert, dass 1 Internationale Einheit (I.E.) von Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor VIII-Aktivität im Plasma um 2 I.E./dl erhöht.

Die erforderliche Dosis wird nach der folgenden Formel berechnet:

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

Die erforderliche Dosierung und Häufigkeit der Anwendung sollten sich stets an der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall orientieren.

Richtlinien für die Dosierung von Esperoct® zur Bedarfsbehandlung und Behandlung von Blutungsepisoden sind in Tabelle 3-27 dargestellt. Die Faktor VIII-Aktivitätsspiegel im Plasma sollten stets am oder oberhalb des beschriebenen Plasmaspiegels liegen (in I.E. pro dl oder % des Normalwerts). Zur Behandlung von Blutungen kann eine Einzeldosis von maximal 75 I.E./kg Esperoct® und eine Gesamtdosis von maximal 200 I.E./kg/24 Stunden verabreicht werden.

Tabelle 3-27: Richtlinien für die Behandlung von Blutungsepisoden mit Esperoct®

Schweregrad der Blutung	Erforderlicher Faktor VIII-Spiegel (I.E./dl oder % des Normalwerts) ¹	Häufigkeit der Dosierung (Stunden)	Dauer der Therapie
Leicht: Beginnende Hämarthrosen, Muskelblutungen oder geringfügige Blutungen im Mundbereich	20-40	12-24	Bis die Blutung gestoppt ist
Moderat: Umfangreichere Hämarthrosen, Muskelblutungen, Hämatome	30-60	12-24	Bis die Blutung gestoppt ist
Schwere oder lebensbedrohliche Blutungen	60-100	8-24	Bis der Patient außer Gefahr ist

¹) Die erforderliche Dosis wird nach der folgenden Formel berechnet:
Erforderliche Einheiten (I.E.) = Körpergewicht (kg) × erwünschter Faktor VIII-Anstieg (%) (I.E./dl) × 0,5 (I.E./kg pro I.E./dl).

Perioperatives Management

Die zu verabreichende Dosis und die Dosierungsintervalle für chirurgische Eingriffe hängen vom Verfahren und der lokalen Praxis ab. Es kann eine Einzeldosis von maximal 75 I.E./kg Esperoct® und eine Gesamtdosis von maximal 200 I.E./kg/24 Stunden verabreicht werden.

Die Häufigkeit der Dosierung und die Dauer der Therapie sollten im Einzelfall stets auf Basis des individuellen klinischen Ansprechens angepasst werden.

Tabelle 3-28 enthält allgemeine Empfehlungen für die Dosierung von Esperoct® im perioperativen Management. Es sollte darauf geachtet werden, dass stets eine Faktor VIII-Aktivität am oder oberhalb des Zielbereichs aufrecht erhalten wird.

Tabelle 3-28: Richtlinien für die Dosierung von Esperoct® im perioperativen Management

Art des chirurgischen Eingriffs	Erforderlicher Faktor VIII-Spiegel (I.E./dl oder % des Normalwerts) ¹	Häufigkeit der Dosierung (Stunden)	Dauer der Therapie
Kleinere Eingriffe Einschließlich Zahnextraktion	30-60	Innerhalb einer Stunde vor dem Eingriff Bei Bedarf nach 24 Stunden wiederholen	Einzeldosis oder wiederholte Injektionen alle 24 Stunden für mindestens einen Tag, bis Heilung eintritt

Art des chirurgischen Eingriffs	Erforderlicher Faktor VIII-Spiegel (I.E./dl oder % des Normalwerts) ¹	Häufigkeit der Dosierung (Stunden)	Dauer der Therapie
Größere Eingriffe	80–100 (prä- und postoperativ)	Innerhalb einer Stunde vor der Operation, um eine Faktor VIII-Aktivität im angestrebten Bereich zu erzielen. Alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, um eine Faktor VIII-Aktivität innerhalb des Zielbereichs zu erhalten.	Injektionen nach Bedarf alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis eine adäquate Wundheilung erreicht wurde. Um eine Faktor VIII-Aktivität von 30 % bis 60 % (I.E./dl) aufrechtzuerhalten, sollte eine Fortsetzung der Therapie für weitere 7 Tage erwogen werden
¹) Die erforderliche Dosis wird mit Hilfe der folgenden Formel bestimmt: Erforderliche Einheiten (I.E.) = Körpergewicht (kg) × gewünschter Faktor VIII-Anstieg (%) (I.E./dL) × 0,5 (IU/kg pro IU/dL).			

Prophylaxe

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 50 I.E. Esperoct[®] pro kg Körpergewicht alle 4 Tage.

Die maximale Einzeldosis beträgt 75 I.E./kg.

Basierend auf den erzielten Faktor VIII-Spiegeln und individueller Blutungsneigung können Anpassungen der Dosis und des Verabreichungsintervalls in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Dosis für Jugendliche (12 Jahre und älter) ist dieselbe wie für Erwachsene. Bei Kindern unter 12 Jahren ist die Langzeitsicherheit bisher nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Esperoct[®] ist für die intravenöse Anwendung.

Esperoct[®] ist nach Rekonstitution des Pulvers mit 4 ml des mitgelieferten Lösungsmittels (Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung) als intravenöse Injektion (über etwa 2 Minuten) zu verabreichen.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Bekannte allergische Reaktionen gegen Hamsterproteine.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)***Rückverfolgbarkeit***

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sollten Name und Charge des verabreichten Produkts eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeit

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen auf Esperoct® sind möglich. Das Produkt enthält Spuren von Hamsterproteinen, welche bei einigen Patienten allergische Reaktionen auslösen können. Patienten sollten angewiesen werden, bei Auftreten von Symptomen einer Überempfindlichkeit die Anwendung des Arzneimittels sofort zu unterbrechen und ihren Arzt aufzusuchen. Patienten sollten über die ersten Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Nesselsucht, generalisierter Urtikaria, Engegefühl im Brustbereich, pfeifenden Atmens, Hypotonie sowie Anaphylaxie, aufgeklärt werden.

Im Falle eines Schocks sollte eine Schocktherapie entsprechend des medizinischen Standards durchgeführt werden.

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 eines modifizierten 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, bleibt aber, auch wenn es nur gelegentlich auftritt, lebenslang bestehen.

Die klinische Relevanz der Inhibitorentwicklung ist abhängig vom Titer des Inhibitors, wobei niedrigtitrige Inhibitoren ein geringeres Risiko für ein ungenügendes klinisches Ansprechen aufweisen als solche mit hohem Titer.

Ganz allgemein sollten alle Patienten, die mit Blutgerinnungsfaktor VIII behandelt wurden, sorgfältig mittels klinischer Beobachtungen und mit geeigneten Labortests hinsichtlich der Entwicklung von Inhibitoren überwacht werden. Wenn der erwartete Faktor VIII-Spiegel im Plasma 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.

Kardiovaskuläre Ereignisse

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

Katheter-bezogene Komplikationen

Wenn ein zentraler Venenkatheter (ZVK) erforderlich ist, sollte das Risiko ZVK-assoziiierter Komplikationen, einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Thrombose an der Katheterstelle, berücksichtigt werden.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten sowohl für Erwachsene als auch für Jugendliche (12–18 Jahre).

Hinweise in Bezug auf sonstige Bestandteile

Das Arzneimittel enthält 30,5 mg Natrium pro rekonstituierte Durchstechflasche, entsprechend 1,5 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2,0 g.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

Es wurden keine Wechselwirkungen von humanen Gerinnungsfaktor VIII-(rDNA)-Produkten mit anderen Arzneimitteln berichtet.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Mit Faktor VIII wurden keine Reproduktionsstudien an Tieren durchgeführt. Da Hämophilie A nur in seltenen Fällen bei Frauen auftritt, liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Faktor VIII während der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Daher sollte Faktor VIII nur nach strenger Indikationsstellung während der Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

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

Nebenwirkungen (gemäß Abschnitt 4.8 der Fachinformation)***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Selten wurden Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen (wie ein Angio-ödem, ein brennendes oder stechendes Gefühl an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Hitzegefühl, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Ruhelosigkeit, Tachykardie, Engegefühl im Brustbereich, Kribbeln, Erbrechen, pfeifendes Atmen) beobachtet, die sich in einigen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) entwickeln können.

Sehr selten wurde die Entwicklung von Antikörpern gegen Hamsterprotein mit damit verbundenen Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet.

Bei Patienten mit Hämophilie A, die mit Faktor VIII, einschließlich Esperoct[®], behandelt werden, können sich neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) entwickeln. Bei Auftreten solcher Inhibitoren wird sich dieser Zustand in einer unzureichenden klinischen Wirksamkeit manifestieren. In diesen Fällen wird empfohlen, Kontakt mit einem auf Hämophilie spezialisierten Zentrum aufzunehmen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen, die bei 270 einzelnen Teilnehmern in fünf prospektiven, multizentrischen klinischen Studien an vorbehandelten Patienten (PTPs) mit schwerer Hämophilie A (< 1 % endogene Faktor VIII-Aktivität) und ohne Inhibitoren in der Vorgeschichte beobachtet wurden, sind in Tabelle 3-29 aufgeführt. Die in Tabelle 3-29 aufgeführten Kategorien unerwünschter Ereignisse entsprechen der MedDRA-Systemorganklassifikation (SOC und Ebene der bevorzugten Begriffe).

Die Häufigkeiten werden gemäß den folgenden Konventionen beurteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-29: Häufigkeit der Nebenwirkungen in klinischen Studien mit vorbehandelten Patienten (PTPs)

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Faktor VIII-Hemmung	Gelegentlich (PTPs) ¹
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag Erythem Pruritus	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion an der Injektionsstelle ²	Häufig

¹) Die Häufigkeit wurde auf der Grundlage der Gesamtzahl aller PTPs in allen klinischen Studien zu Faktor VIII-Produkten berechnet.

²) PTs beinhaltet in „Reaktion an der Injektionsstelle“: Reaktion an der Injektionsstelle, Hämatom an der Gefäßpunkturstelle, Reaktion an der Infusionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle, Schmerz an der Gefäßpunkturstelle und Schwellung an der Injektionsstelle.

PT: Bevorzugte Begriffe (*Preferred Terms*); PTPs: zuvor behandelte Patienten (*Previously treated patients*)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen***Faktor VIII-Hemmkörper***

Ein bestätigter Fall von Faktor VIII-Hemmkörpern trat bei einem 18 Jahre alten, vorbehandelten Patienten während der prophylaktischen Behandlung mit Esperoct® auf. Der Patient hatte eine Intron-22-Inversion im Faktor VIII-Gen und ein hohes Risiko Faktor VIII-Hemmkörper zu entwickeln. Im Vergleich zu anderen Faktor VIII-Produkten gibt es keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko einer Faktor VIII-Hemmkörper-Entwicklung bei der Behandlung mit Esperoct®.

Antikörper gegen das Arzneimittel

Einhergehend mit dem bestätigten Fall von Faktor VIII-Hemmkörpern (siehe *Faktor VIII-Hemmkörper*) gab es einen Fall von anhaltenden Antikörpern gegen das Arzneimittel. Nach der Verabreichung von Esperoct® hatten drei Patienten vorübergehend positive Testergebnisse auf Antikörper gegen das Arzneimittel, es konnte aber kein Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen festgestellt werden.

Anti-PEG Antikörper

Zweiunddreißig Patienten hatten vor der Verabreichung von Esperoct® bereits vorhandene Anti-PEG-Antikörper. Zwanzig dieser 32 Patienten waren nach der Verabreichung von Esperoct® negativ für Anti-PEG-Antikörper. Elf Patienten entwickelten vorübergehende niedrigtitrige Anti-PEG-Antikörper. Es konnte kein Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen festgestellt werden.

Kinder und Jugendliche

Im Sicherheitsprofil wurde kein Unterschied zwischen vorbehandelten Jugendlichen (12-18 Jahre) und erwachsenen Patienten festgestellt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: <http://www.pei.de>

anzuzeigen.

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Es wurden keine Symptome einer Überdosierung mit rekombinantem Blutgerinnungsfaktor VIII gemeldet.

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

Der beschriebene Zusatznutzen erstreckt sich auf die gesamte Zielpopulation. Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen.

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 [1].

Zusätzlich wurden folgende „Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen“ dem Anhang IIC der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ Turoctocog alfa pegol entnommen [1]:

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c 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.

Der beschriebene Zusatznutzen erstreckt sich auf die gesamte Zielpopulation. Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen.

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.

Der EPAR von Turoctocog alfa pegol enthält keinen Anhang IV.

Folgende „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ wurden dem Anhang IID der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ von Turoctocog alfa pegol entnommen [1]:

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Zulassungsinhaber führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die EMA und
- 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:

Tabelle 3-30: Verpflichtende nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS)

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.	31.12.2027
PASS: Post-authorisation safety study, PEG: Polyethylenglykol	

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

Der beschriebene Zusatznutzen erstreckt sich auf die gesamte Zielpopulation. Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken, der Pharmakovigilanz-Plan und die Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechen Abschnitt 2.7 des EPAR [2].

Sicherheitsbedenken

Tabelle 3-31: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	
Wichtige identifizierte Risiken	Entstehung von Faktor VIII-Hemmkörpern Allergien und Überempfindlichkeitsreaktionen
Wichtige potenzielle Risiken	Langfristige potenzielle Auswirkungen der Polyethylenglykol(PEG)-Akkumulation im Plexus choroideus (Gehirn) und anderen Geweben / Organen Thromboembolische Ereignisse Entstehung von Antikörpern gegen PEG
Fehlende Informationen	Sicherheit bei schwangeren und stillenden Frauen
PEG: Polyethylenglykol	

Pharmakovigilanz-Plan

Tabelle 3-32: Pharmakovigilanz-Plan

Studie Status	Zusammenfassung der Ziele	Sicherheitsbedenken behandelt	Meilensteine	Fristen
Kategorie 1: Auferlegte zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die Voraussetzung für die Marktzulassung sind				
geplante PASS	Beurteilung der Langzeitsicherheit von Turoctocog alfa pegol bei Patienten mit Hämophilie A	Entstehung von Faktor VIII-Hemmkörpern Allergien und Überempfindlichkeitsreaktionen Langfristige potenzielle Auswirkungen der Polyethylenglykol (PEG)-Akkumulation im Plexus choroideus (Gehirn) und anderen Geweben / Organen	Protokoll-einreichung Verfügbare Interimsdaten finaler Studienbericht	Innerhalb von 3 Monaten nach der Entscheidung der Kommission Juni 2023 Dezember 2027
Kategorie 3: Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten				
klinische Studie: Pathfinder™8 NN7088-4410	Untersuchung der Sicherheit von Turoctocog alfa pegol bei kontinuierlicher Anwendung zur Prophylaxe und Behandlung von Blutungsepisoden von zuvor mit Turoctocog alfa pegol-behandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A während einer 104-wöchigen Studiedauer.	Entstehung von Faktor VIII-Hemmkörpern Allergien und Überempfindlichkeitsreaktionen	Protokoll-fertigstellung finaler Studienbericht	13. Dezember, 2017 Juni 2021
EUHASS-Register	Sammeln von UE von Turoctocog alfa pegol aus dem EUHASS-Register	Entstehung von Faktor VIII-Hemmkörpern Allergien und Überempfindlichkeitsreaktionen Langfristige potenzielle Auswirkungen der PEG-Akkumulation im Plexus choroideus (Gehirn) und anderen Geweben / Organen	Beginn der Datensammlung Ende der Datensammlung Berichten von Studienergebnissen	Dezember 2019 Januar 2025 PSURs auf der Grundlage von Jahresberichten des EUHASS-Registers
PASS: <i>Post-authorisation safety study</i> ; EUHASS: <i>European Haemophilia Safety Surveillance</i> , PSUR: <i>Periodic safety update report</i> ; UE: Unerwünschtes Ereignis; PEG: Polyethylenglykol				

Risikominimierung

Tabelle 3-33: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Hemmkörperbildung	Das potentielle Risiko der Hemmkörperbildung wird in der Fachinformation behandelt (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).	Ein zusätzlicher Fragebogen zur Immunogenität Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: PASS
Allergien und Überempfindlichkeitsreaktionen	Das identifizierte Risiko allergischer/hypersensitiver Reaktionen wird in der Fachinformation behandelt (siehe z. B. Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8 der Fachinformation)	Ein zusätzlicher Fragebogen zur Hypersensibilität Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: PASS
Langfristige potenzielle Auswirkungen der Polyethylenglykol (PEG)-Akkumulation im Plexus choroideus (Gehirn) und anderen Geweben / Organen	Nicht anwendbar	Follow-Up-Fragen zur Überwachung von langanhaltenden Kopfschmerzen Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: PASS
Entstehung von Antikörpern gegen PEG	Nicht anwendbar	keine
Thromboembolische Ereignisse	Nicht anwendbar	keine
Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen	Nicht anwendbar	keine
PASS: <i>Post-authorisation safety study</i> , PEG: Polyethylenglykol		

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

Der beschriebene Zusatznutzen erstreckt sich auf die gesamte Zielpopulation. Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen.

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.

Derzeit existieren keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die von der Fachinformation oder dem Risk-Management-Plan abweichen.

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

Der beschriebene Zusatznutzen erstreckt sich auf die gesamte Zielpopulation. Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen.

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.

Zur Informationsbeschaffung wurde die „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ sowie der EPAR von Turoctocog alfa pegol herangezogen.

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. Novo Nordisk (2019): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC), Turoctocog alfa pegol (Esperoct). [Zugriff: 25.06.2019]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190620145011/anx_145011_de.pdf.
2. EMA (2019): European public assessment report (EPAR) - Esperoct. [Zugriff: 19.07.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/esperoct-epar-public-assessment-report_en.pdf.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-34 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-34 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-34: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Quantitative Bestimmung des Faktor VIII (GOP: 32216)	„Insbesondere im Fall von großen chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der Faktor VIII-Substitutionstherapie durch Messung der Faktor VIII-Aktivität im Plasma erforderlich. “ (Seite 3, Abschnitt 4.2)	ja
2	Faktor VIII-Hemmkörperbestimmung (Bethesda-Assay) (GOP: 32227)	„Wenn der erwartete Faktor VIII-Spiegel im Plasma 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.“ (Seite 6, Abschnitt 4.4)	ja
3	Implantation eines venösen Katheterverweilsystemes (OPS: 5-399.5)	„ Wenn ein zentraler Venenkatheter (ZVK) erforderlich ist , ...“ (Seite 6, Abschnitt 4.4)	ja

GOP: Gebührenordnungsposition, OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Informationsstand der Fachinformation ist der 20.06.2019 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-34, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-34 bei.

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen bei der Behandlung von Hämophilie A-Patienten ab einem Alter von ≥ 12 Jahren sind im aktuell gültigen EBM vollständig abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Die verwendete EBM-Version hat den Stand: 2019/2. Quartal [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Novo Nordisk (2019): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC), Turoctocog alfa pegol (Esperoct). [Zugriff: 25.06.2019]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190620145011/anx_145011_de.pdf.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2019): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 2. Quartal 2019. [Zugriff: 22.05.2019]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_2_Quartal_2019.pdf.