

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Turoctocog alfa (NovoEight[®])

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 3 A

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis, ergänzende eigene Tabellen	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	18
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	19
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	23
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	23
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	34
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	37
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	49
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	50
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	58
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	63
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	63
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	67
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	74
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	83
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	86
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	87
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	89
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	90
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	92
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	92
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	98
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	99
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	103
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	104
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	104

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	48
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	50
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	67
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	74
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	84
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	85
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	86
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	87

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Mittlere Faktor VIII Aktivitäten (FVIII:C) im zeitlichen Verlauf im Einstufentest nach intravenöser Injektion von jeweils 50 I.E. / kg Turoctocog alfa (NovoEight [®]) oder Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate [®]) – nach Adjustierung hinsichtlich der effektiv injizierten Dosis	17
Abbildung 3-2: Vererbung von Genen bei hämophilem Mann und gesunder Frau (Rotes X = Chromosom mit Hämophilie-Gen).	24
Abbildung 3-3: Vererbung von Genen bei gesundem Mann und Konduktorin (Rotes X = Chromosom mit Hämophilie-Gen).....	25
Abbildung 3-4: Vererbung von Genen bei hämophilem Mann und Konduktorin (Rotes X = Chromosom mit Hämophilie-Gen).	25
Abbildung 3-5: Todesursachen von Hämophilie-Patienten	47
Abbildung 3-6: Inzidenz: Prozess der Filterung	55
Abbildung 3-7: Prävalenz: Prozess der Filterung	55

Tabellenverzeichnis, ergänzende eigene Tabellen

	Seite
Tabelle 3-A: Faktor VIII-Präparate und ihre spezifische Aktivität sowie die Lösungsmittelvolumina bei 2000 I.E. und 3000 I.E.	11
Tabelle 3-B: Patientenanzahl und Prävalenz der substitutionspflichtigen Hämophilie A je Altersgruppe in Abhängigkeit vom Schweregrad, Jahr 2010: Hochrechnung nach DHR.....	42
Tabelle 3-C: Differenzierung der Hämophilie A und B-Patienten nach Behandlungstagen ...	44
Tabelle 3-D: Modellierung Inzidenzentwicklung	46
Tabelle 3-E: Modellierung Prävalenzentwicklung.....	48
Tabelle 3-F: Dokumentation der Suchstrategie mit Trefferanzahl der systematischen Recherche der Inzidenz in der Literaturdatenbank PubMed.....	51
Tabelle 3-G: Dokumentation der Suchstrategie mit Trefferanzahl der systematischen Recherche der Prävalenz in der Literaturdatenbank PubMed.....	52
Tabelle 3-H: Dokumentation der Suchstrategie mit Trefferanzahl der systematischen Recherche der Inzidenz in der Literaturdatenbank Embase (Ovid)	53
Tabelle 3-I: Dokumentation der Suchstrategie mit Trefferanzahl der systematischen Recherche der Prävalenz in der Literaturdatenbank Embase (Ovid)	54
Tabelle 3-J: Ein- und Ausschlussgründe Inzidenz Filter 1 und 2	56
Tabelle 3-K: Ein- und Ausschlussgründe Prävalenz Filter 1 und 2	57
Tabelle 3-L: Dosierungsschema für die Bedarfstherapie der Hämophilie A	66
Tabelle 3-M: Darstellung des effektiven Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient basierend auf Extensionsstudie zu Turoctocog alfa (NovoEight®) für Patienten mit schwerer Hämophilie A.....	70
Tabelle 3-N: Darstellung der mittleren und medianen prophylaktischen Dosierungen in den beendeten Zulassungsstudien von Turoctocog alfa (NovoEight®).....	72
Tabelle 3-O: Preisangaben für Octocog alfa dritten rFVIII-Generation (Advate®).....	76
Tabelle 3-P: Preisangaben für Turoctocog alfa (NovoEight®).....	78
Tabelle 3-Q: Kosten aller rekombinanten Faktor VIII-Präparate außer Turoctocog alfa (NovoEight®) und Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®)	80
Tabelle 3-R: Kosten aller aus Plasma gewonnener Faktor VIII-Präparate	81
Tabelle 3-S: Leitfaden für die Dosierung bei Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen	93
Tabelle 3-T: Sicherheitsbedenken	100
Tabelle 3-U: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Studien/Maßnahmen im Pharmakovigilanz-Plan	100
Tabelle 3-V: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	101

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEK	Apothekeneinkaufspreis
AHCDO	Australian Haemophilia Centres Directors Organization
AMG	Arzneimittelgesetz
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AVP	Apothekenverkaufspreis
BÄK	Bundesärztekammer
BE	Einheit in Bethesda
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CANAL	Concerted Action on Neutralizing Antibodies in severe hemophilia A
CHMP	Comittee for Medicinal Products for Human Use
DAV	Deutscher Apothekerverband
DDD	Defined Daily Dose
DHG	Deutsche Hämophiliegesellschaft
DHR	Deutsches Hämophilie Register
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EHAD	European Association for Haemophilia and associated disorders
EHC	European Haemophilia Consortium
EPAR	European Public Assessment Report
FEIBA	Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity
GAmSi	GKV-Arzneimittelschnellinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Human immunodeficiency virus
HMG	Haupt-Morbiditätsgruppen
I.E.	Internationale Einheit

Abkürzung	Bedeutung
IGH	Interessengemeinschaft Hämophiler
ITI	Immuntoleranz-Induktionstherapie
IU	International Unit
MASAC	Medical and Scientific Advisory Council
mRSA	Morbiditätsorientierte Risikostrukturausgleich
pdFVIII	Aus Plasma gewonnener Faktor VIII
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europaea (Europäisches Arzneibuch)
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSUR	Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte
PUPs	Previous untreated Patients
PZN	Pharmazentralnummer
rFVIII	Rekombinanter Faktor VIII
SCB	National Board of Health and Welfare and Statistics Sweden
SGB	Sozialgesetzbuch
TFG	Transfusionsgesetz
UKHCDO	United Kingdom Haemophilia Centre Doctor's Organization
vCJK	Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
vWF	Von-Willebrand-Faktor
WFH	World Federation of Hemophilia
WHO	World Health Organization

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)“ ist Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Am 11. April 2013 hat ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2013-B-0006) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) unter anderem zur Bestimmung der zweckmäßigen

Vergleichstherapie stattgefunden. Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt: „Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophiliepatienten handelt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate.“ (1)

Im Weiteren teilte der G-BA mit, dass alle Faktor VIII-Präparate gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet sind, sodass der pharmazeutische Unternehmer unter diesen Faktor VIII-Präparaten ein Arzneimittel als zweckmäßige Vergleichstherapie auswählen könne (1). Novo Nordisk sieht die Vergleichbarkeit lediglich innerhalb der rekombinant hergestellten Faktor VIII-Präparate der dritten Generation gegeben und begründet seine Auswahl wie folgt.

Der detaillierten Auseinandersetzung zur Vergleichbarkeit von Faktor VIII-Präparaten werden die Ergebnisse einer aktuellen Untersuchung von Mondorf et al. zu Präferenzen von Hämophilie-Patienten vorangestellt. Über die Patientenpräferenzen kann der vom Patienten wahrgenommene Nutzen einer Therapie dargestellt werden.

In dieser Untersuchung wurden die Befragungsergebnisse von 339 in ihren Patientenprofilen vergleichbare Hämophilie A-Patienten ausgewertet, die entweder rekombinant hergestellte (n = 227) oder aus Plasma gewonnene (n = 112) Faktor VIII-Präparate erhalten. 83 % der Patienten, die rekombinant hergestellte Faktor VIII-Präparate erhalten, wollten diese weiterhin verwenden, 17 % waren sich nicht sicher und kein Patient sprach sich für einen Wechsel zu einem aus Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparat aus. Von den Patienten, die aus Plasma hergestellte Faktor VIII-Präparate erhalten, sprachen sich hingegen nur 30 % für einen Beibehalt des Präparates aus, 57 % waren sich nicht sicher und 13 % wünschten sich, auf ein rekombinant hergestelltes Faktor VIII-Präparat zu wechseln. Ein derzeit vorhandenes Risiko für eine Infektionsübertragung durch aus Plasma hergestellte Faktor VIII-Präparate wurde von 48 % der Patienten mit rekombinanten Faktor VIII-Präparaten und von 33 % der Patienten mit aus Plasma hergestellte Faktor VIII-Präparate gesehen (2).

Die Ergebnisse der Befragung von Mondorf et al. ergeben demnach eine eindeutige Patientenpräferenz für rekombinant hergestellte Faktor VIII-Präparate.

Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Qualität eines Faktor VIII-Präparates ist bestimmt vom Ausgangsmaterial, dem Isolierungs- bzw. Herstellungsverfahren, der Gerinnungsaktivität, dem Reinheitsgrad des Konzentrates (spezifische Aktivität, zusätzliche Proteinverunreinigungen), dem Virusinaktivierungsverfahren, der Immunogenität und der Art der Stabilisatoren (3).

Nach der Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer (BÄK) wird der Reinheitsgrad von Faktor-Präparaten als spezifische Aktivität in Einheiten des spezifischen Faktors je mg

Gesamtprotein angegeben (3). Aus Plasma gewonnene Faktor VIII-Präparate können je nach Produkt weitere Plasmaproteine in unterschiedlichen Konzentrationen enthalten. Ihre spezifische Aktivität liegt zwischen 2 – 6 I.E. (Internationale Einheiten) und 270 I.E. / mg Protein (4, 5) (Tabelle 3-A). Die spezifische Aktivität von rekombinant hergestellten Produkten ist deutlich höher und liegt zwischen ca. 4000 I.E. / mg und 7600 bis 13 800 I.E. / mg Protein (6, 7). Die spezifische Aktivität für Turoctocog alfa (NovoEight®) beträgt etwa 8300 I.E. / mg Protein (8).

Die neben dem Faktor VIII in den aus Plasma gewonnenen Präparaten enthaltenen Proteine führen dazu, dass insgesamt größere Proteinmengen appliziert werden müssen. Während für eine Faktor VIII-Dosis von z. B. 1000 I.E. ca. 0,12 mg Protein Turoctocog alfa (NovoEight®) benötigt werden, sind ca. 10 mg Protein im Falle von Octanate® (aus Plasma hergestellter Faktor VIII) und mehr als 100 mg Protein im Falle von Haemate P® (aus Plasma hergestellter Faktor VIII und vWF) vom Menschen zu applizieren. Es gibt experimentelle Hinweise, dass bestimmte in den aus Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparaten enthaltene Proteine einen pro-inflammatorischen Effekt haben könnten (9); eine klinisch relevante Bedeutung wurde bisher jedoch nicht nachgewiesen.

Neben den größeren Proteinmengen werden bei den aus Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparaten in der Regel bei höheren Wirkstärken größere Lösungsmittelvolumina benötigt (Tabelle 3-A). Insbesondere bei höheren Dosierungen kann dies klinisch relevant sein, da beispielsweise im Falle von einer 3000 I.E.-Dosis zwischen 15 ml (Octanate®) und 45 ml (Haemate® P) aus Plasma gewonnener Faktor VIII zu applizieren sind im Vergleich zu 4 ml bei Turoctocog alfa (NovoEight®) und Moroctocog alfa (ReFacto® AF). Ebenfalls mit einem relativ geringen Lösungsmittelvolumen (5 ml) können 3000 I.E. bei Octocog alfa der zweiten rFVIII-Generation (Kogenate®, Helixate® NexGen) oder der dritten rFVIII-Generation (Advate®) injiziert werden. Zudem braucht bei Präparaten der zweiten und dritten rFVIII-Generation für eine 3000 I.E.-Dosis nur eine gebrauchsfertige Lösung hergestellt werden, während für die aus Plasma hergestellten Präparate oder für Präparate der ersten rFVIII-Generation zwischen zwei und drei gebrauchsfertige Lösungen für die Injektion von 3000 I.E. vorbereitet werden müssen. Der mit den geringen Lösungsmittelvolumina und der Verfügbarkeit von Wirkstärken mit 3000 I.E. einhergehende reduzierte Zeitaufwand bei bestimmten rekombinant hergestellten Faktor VIII-Präparaten könnte vorteilhaft für die Therapie-Compliance sein (10). Außerdem werden Materialaufwand und Abfallmengen reduziert.

Tabelle 3-A: Faktor VIII-Präparate und ihre spezifische Aktivität sowie die Lösungsmittelvolumina bei 2000 I.E. und 3000 I.E.

Handelsname	INN-Name, rFVIII-Generation oder Ausgangsmaterial	Spezifische Aktivität gemäß Fachinformation in I.E. / mg Protein	Lösungsmittelvolumen bei einer FVIII-Dosis von 2000 I.E. / 3.000 I.E.
NovoEight®	Turoctocog alfa, 3. Gen. rFVIII	ca. 8300	4 ml / 4 ml
ReFacto AF®	Moroctocog alfa, 3. Gen. rFVIII	7600 – 13 800	4 ml / 4 ml
Advate®	Octocog alfa, 3. Gen. rFVIII	ca. 4000 – 10 000	5 ml / 5 ml
Recombinate Antihämophilie Faktor®	Octocog alfa, 1. Gen. rFVIII	ca. 4000 – 8000	20 ml / 30 ml ^a
Kogenate®	Octocog alfa, 2. Gen. rFVIII	*	5 ml / 5 ml
Helixate® NexGen	Octocog alfa, 2. Gen. rFVIII	*	5 ml / 5 ml
Beriate®	Faktor VIII vom Menschen	mittlere ca 70	10 ml / 20 ml ^b
Octanate®	Faktor VIII vom Menschen	ca. 100	10 ml / 15 ml ^a
Faktor VIII SDH Intersero®	Faktor VIII vom Menschen	ca. 100	20 ml / 30 ml ^a
Haemoctin SDH®	Faktor VIII vom Menschen	ca. 100	20 ml / 30 ml ^a
IMMUNATE STIM plus®	Faktor VIII und vWF vom Menschen	*	20 ml / 30 ml ^a
Wilate®	Faktor VIII und vWF vom Menschen	> 60 bzw. > 67 ^c	20 ml / 30 ml ^a
Fanhdi®	Faktor VIII und vWF vom Menschen	≥ 2,5 bis 10 ^d	20 ml / 30 ml ^e
Haemate® P	Faktor VIII und vWF vom Menschen	ca. 2 – 6	30 ml / 45 ml ^a
Optivate®	Faktor VIII und vWF vom Menschen	ca. 43	20 ml / 30 ml ^a

*: Nicht dargestellt, da die spezifische Aktivität im Einstufentest (Kogenate® bzw. Helixate® NexGen) bzw. gegen den internationalen WHO-Standard (IMMUNATE STIM plus®) ermittelt wurde.

a: Gabe von zwei / drei Wirkstärken zu 1000 I.E.

b: Gabe von einer Wirkstärke zu 2000 I.E. / einer Wirkstärke zu 1000 I.E. und einer Wirkstärke zu 2000 I.E.

c: abhängig von der jeweiligen Wirkstärke (Wilate® 450/900 bzw. Wilate® 500/1000)

d: abhängig von der jeweiligen Stärke (250, 500, 1000 oder 1500 I.E.)

e: Gabe von zwei Wirkstärken zu 1000 I.E. / 1500 I.E.

Weiterhin besteht bei aus Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparaten ein nicht vollständig zu eliminierendes Risiko der Infektionserreger-Übertragung von Spendern auf Patienten mit Hämophilie, während dies bei rekombinant hergestellten Faktor VIII-Präparaten durch den Herstellungsprozess ausgeschlossen ist. Diese Gefahr erstreckt sich sowohl auf bekannte wie auch auf bislang unerkannte Erreger. Der Schutz vor bislang unbekanntem Erregern entzieht sich der Möglichkeit, als Endpunkt in randomisierten, kontrollierten Studien sinnvoll dargelegt zu werden. Ein bis dahin unbekannter Erreger war Ausgangspunkt für die tragischen historischen Erfahrungen in der Behandlung der Hämophilie A:

Nachdem sich in den 1980er Jahren zahlreiche Hämophiliepatienten weltweit durch aus Plasma gewonnene Faktorpräparate mit dem damals noch unbekanntem Humanen Immundefizienz-Virus (human immunodeficiency virus, HIV) wie auch dem Hepatitis-C-Virus (HCV) infizierten, stand die Sicherheit der aus Plasma gewonnenen Faktorpräparate auf dem Prüfstand. Als Ergebnis wurden zunächst die Sicherheitsstandards für aus Plasma gewonnene Faktorpräparate verbessert (u.a. Auswahl der Spender, Virus-Elimination, Virus-Inaktivierung). Auf diese Weise konnte eine Reduktion, nicht aber ein Ausschluss, des Kontaminationsrisikos erzielt werden. Aus Plasma gewonnene Faktorpräparate gelten gegenwärtig aufgrund verbesserter Maßnahmen im Herstellungsprozess zwar als sicher in Bezug auf die Übertragung von Viren mit Lipid-Hülle wie beispielsweise HIV oder HCV (11, 12), sie bergen jedoch weiterhin das Risiko, bestimmte Erreger zu übertragen. Fachinformationen zu aus Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparaten enthalten Warnhinweise wie beispielsweise „[...] Dennoch kann bei der Verabreichung von Medikamenten, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt wurden, die Möglichkeit von Infektionskrankheiten durch die Übertragung von Infektionserregern nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bisher unbekannte oder neu auftretende Viren und andere Krankheitserreger. Die ergriffenen Maßnahmen gelten als wirksam gegen umhüllte Viren wie HIV, HBV und HCV und gegen das nicht-umhüllte Virus HAV. Die Maßnahmen können bei nicht-umhüllten Viren wie Parvovirus B19 von begrenzter Wirksamkeit sein. [...]“ (13).

Eine PCR-Testung der Spenderplasmen zur Gewinnung von Faktor VIII-Präparaten ist nicht vorgeschrieben, wird allerdings von einzelnen Herstellern zumindest bezüglich des Parvovirus B19 freiwillig durchgeführt. Das Europäische Arzneibuch (Pharmacopoea Europaea, Ph. Eur.) gibt einen Grenzwert für die Viruslast von 10^4 Genomäquivalente / ml B19V-DNA vor (14, 15). Bei zwei von fünf in Japan dokumentierten und näher untersuchten Parvovirus B19-Infektionen lag die Viruslast in den hierfür verantwortlichen Blutprodukten mit $5,1 \times 10^3$ bzw. $6,8 \times 10^3$ I.E. / ml jedoch unterhalb des von der Ph. Eur. vorgegebenen Grenzwertes (16). Zudem ergab eine Untersuchung von Soucie et al. (17), dass trotz Einführung von Screening-Tests der Plasmapools auf Parvovirus B19 im Jahre 2000 ein um den Faktor 1,7 erhöhtes Risiko für das Auftreten von Parvovirus B19-Antikörpern bei Kindern zwischen zwei und sieben Jahren zu verzeichnen war, wenn diese ausschließlich aus Plasma gewonnene Präparate erhalten hatten. In Deutschland wurde bei drei von sechs aus Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparaten bzw. Faktor VIII / vWF-Präparaten B19V-DNA in geringen Konzentrationen zwischen $1,0 \times 10^2$ und $1,3 \times 10^3$ Genomäquivalente / ml

nachgewiesen (18). Hier waren insgesamt fünf von 22 Chargen betroffen, die zwischen Dezember 2007 und Dezember 2008 bezogen worden waren.

Als Folge einer Parvovirus B19-Infektion können bei schwangeren Frauen schwerwiegende Folgen (fetale Infektionen) eintreten und bei Vorliegen von Immundefizienz oder einer gesteigerten Erythropoese beispielsweise hämolytische Anämien (4, 19). Jedoch wurden auch Fälle ohne derartige Begleitumstände beschrieben, bei denen beispielsweise eine hämolytische Anämie oder Gelenkentzündungen (Arthritiden) im Zusammenhang mit einer Parvovirus B19-Infektion auftraten (20-22). Die Frage, ob bei Patienten mit Hämophilie durch eine eventuell mögliche Parvovirus B19-Infektion der Synovialis Gelenkschädigungen entstehen können, ist noch nicht geklärt (17). Im Allgemeinen sind die Verläufe einer Parvovirus B19-Infektion bei Immunkompetenten jedoch milde (18).

Neben dem Parvovirus B19 können weitere nicht-umhüllte Viren wie das Parvovirus PARV4 oder die hiermit verwandte Variante PARV5 (auch PARV4 Genotyp 2) in den aus Plasma gewonnenen Faktorkonzentraten enthalten sein (11, 23-27).

Das Parvovirus PARV4 wurde erst vor wenigen Jahren erstmals beschrieben (28). Akute PARV4-Infektionen können mit starken und lang anhaltenden T-Zell-Antworten einhergehen (29). PARV4 wie auch das Parvovirus B19 wurden bei Autopsien von HIV-Infizierten im Knochenmark und im lymphatischen Gewebe nachgewiesen, was auf die Möglichkeit einer lebenslangen Persistenz dieser Viren hinweist (30). Außerdem wurde PARV4-DNA bei Erwachsenen ohne akute virale Infektion in Gewebeproben von Herz und Leber sowie weniger häufig in Lunge, Niere, Haut, Knochenmark und Synovia gefunden (31). Eine PARV4-Infektion kommt als Ursache für eine Enzephalitis in Betracht (32). Bei Patienten mit Hämophilie, die mit aus Plasma gewonnenen virusinaktivierten Gerinnungspräparaten behandelt worden waren, zeigten sich im Rahmen von neun PARV4-Neuinfektionen wiederholt Hautausschläge (n = 3) und nicht anderweitig zu erklärende Hepatitiden (n = 2), wobei die Möglichkeit der Exazerbation einer chronischen Hepatitis C durch die PARV4-Infektion diskutiert wurde. Die Inzidenz der PARV4-Infektionen im Gesamtkollektiv (n = 110) lag bei 1,6 % pro Jahr (24). Die letztendliche klinische Bedeutung einer PARV4-Infektion ist jedoch noch unklar (33).

In einem deutschen Behandlungszentrum wurden u. a. 103 Chargen von acht aus Plasma gewonnenen und zwischen Oktober 2000 und Februar 2003 applizierten Faktor VIII-Präparaten auf das Vorliegen von PARV4-DNA untersucht. Ein PARV4-DNA-Nachweis gelang bei 8,7 % der Chargen, wobei ausschließlich Präparate betroffen waren, die nur mit einem Solvens-Detergens-Verfahren virusinaktiviert worden waren (34). Ein PARV4-DNA-Nachweis bei Präparaten mit Pasteurisierung oder Nanofiltration gelang hingegen nicht. In einer neueren Untersuchung aus Deutschland wurde bei keinem der zehn aus Plasma gewonnenen Gerinnungspräparate PARV4-DNA nachgewiesen (18). Die Ursachen der unterschiedlichen Ergebnisse zu den PARV4-Nachweisen sind noch nicht abschließend geklärt (18).

Die Erfahrungen mit dem erst im Jahre 2005 erstmals beschriebenen Parvovirus PARV4 verdeutlichen, dass die Beurteilung des Risikos einer Erregerübertragung durch aus Plasma gewonnene Faktor VIII-Präparate nicht nur auf bekannte Viren beschränkt werden sollte.

So weisen die World Federation of Hemophilia (WFH) und die European Association for Haemophilia and associated disorders (EHAD) in ihren Therapieempfehlungen auf das Risiko der Übertragung von Prionen (z. B. Creutzfeld-Jakob-Erkrankung) durch aus Plasma gewonnene Faktorpräparate hin, da Prionen im Herstellungsprozess dieser Präparate nicht inaktiviert werden (11, 12). Eine mögliche Prionenübertragung durch aus Plasma gewonnene Faktorpräparate wurde auch von der Europäischen interdisziplinären Arbeitsgruppe thematisiert und als eine der Begründungen für ihre Empfehlung angeführt, Hämophilie-Patienten bevorzugt mit rekombinant hergestellten Faktorpräparaten zu behandeln (35). Die Europäische interdisziplinäre Arbeitsgruppe und ebenso der Australian Health Minister's Advisory Council gemeinsam mit der australischen National Blood Authority und der Australian Haemophilia Centres Directors Organization (AHCDO) warnen zudem vor dem Risiko der Übertragung gegenwärtig noch nicht bekannter bzw. noch nicht identifizierter Erreger durch aus Plasma hergestellte Faktorkonzentrate (35, 36). Der Medical and Scientific Advisory Council (MASAC) der National Hemophilia Foundation empfiehlt rekombinant hergestellte Faktor VIII-Präparate als Mittel der Wahl in der Behandlung der Hämophilie A, da das Risiko der viralen Erregerübertragung durch rekombinant hergestellte Faktor VIII-Präparate deutlich geringer ist als durch aus Plasma gewonnene Faktor VIII-Präparate und zudem bisher noch keine Übertragung von HIV, HCV oder HBV (Hepatitis-B-Virus) durch rekombinant hergestellte Faktor VIII-Präparate bekannt geworden ist (37).

Zusammenfassend sind lediglich rekombinant hergestellte Faktor VIII-Präparate in Bezug auf die Reinheit (spezifische Aktivität), das Volumen und die Sicherheit ein geeigneter Vergleich zu Turoctocog alfa (NovoEight®). Daher soll die weitere Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie innerhalb der Gruppe der rekombinant hergestellten Faktor VIII-Präparate erfolgen:

Weitere Auswahl innerhalb der Gruppe der rekombinant hergestellten Faktor VIII-Präparate

Rekombinant hergestellte Faktor VIII-Präparate werden in drei Generationen unterteilt (37):

- Rekombinant hergestellte Faktor VIII-Präparate der ersten Generation enthalten Proteine aus tierischem und/oder menschlichem Blut (sowohl im Medium der Zellkultur als auch im finalen Präparat).
- Die zweite Generation der rekombinant hergestellten Faktor VIII-Präparate enthält noch im Medium der Zellkultur Proteine aus tierischem und/oder menschlichem Blut, allerdings nicht mehr im finalen Konzentrat.
- Rekombinant hergestellte Faktor VIII-Präparate der dritten Generation sind völlig frei von tierischen oder menschlichen Plasmaproteinen. Auch das Medium der Zellkultur

enthält keine Proteine aus tierischem und / oder menschlichem Blut (37-39). Zudem wird im gesamten weiteren Herstellungsprozess auf den Zusatz von Plasmaproteinen verzichtet (3).

Turoctocog alfa (NovoEight[®]) gehört neben Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate[®]) und Moroctocog alfa (ReFacto AF[®]) zu den rekombinant hergestellten Faktor VIII-Präparaten der dritten Generation. Andere rekombinant hergestellte Faktor VIII-Präparate enthalten Octocog alfa der ersten rFVIII-Generation (Recombinate Antihämophilie Faktor[®]) oder Octocog alfa der zweiten rFVIII-Generation (Kogenate[®] bzw. Helixate[®] NexGen). Moroctocog alfa (ReFacto[®]) war zunächst der zweiten rFVIII-Generation zugeordnet (40). Durch einen veränderten Herstellungsprozess und nach Umbenennung in ReFacto AF[®] handelt es sich nun um ein Faktor VIII-Präparat der dritten Generation. Gemäß der amerikanischen National Hemophilia Foundation reduziert sich das Risiko der Erregerübertragung von der ersten bis zur dritten rFVIII-Generation (37).

In seiner pharmakologischen Wirkungsweise gleicht Turoctocog alfa (NovoEight[®]) humanem Faktor VIII, unterscheidet sich von diesem jedoch in der Länge der pharmakologisch inaktiven B-Domäne des Moleküls. Durch den Verzicht auf den Zusatz von menschlichen und / oder tierischen Plasmaproteinen im gesamten Herstellungsprozess ist auch Turoctocog alfa (NovoEight[®]) völlig frei von tierischen oder menschlichen Plasmaproteinen und enthält weder im Medium der Zellkultur noch im finalen Präparat Proteine aus tierischem und / oder menschlichem Blut. Somit bietet Turoctocog alfa (NovoEight[®]) herstellungsbedingt wie Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate[®]) und auch Moroctocog alfa (ReFacto AF[®]) ein Höchstmaß an Sicherheit gegen die Übertragung von Krankheitserregern.

Bei Moroctocog alfa (ReFacto AF[®]) handelt es sich um einen B-Domänen-deletierten rekombinant hergestellten Faktor VIII, der gegenüber Turoctocog alfa (NovoEight[®]) und Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate[®]) Unterschiede aufweist.

Bei Moroctocog alfa (ReFacto AF[®]) besteht die Besonderheit, dass zur Überwachung der Faktor VIII-Spiegel während der Therapie der in der Ph. Eur. dargestellte chromogene Test ausdrücklich empfohlen wird. Bei Verwendung des einfacher durchzuführenden Einstufentests (One-Stage-Assay) fallen die Ergebnisse bei einer Therapie mit Moroctocog alfa (ReFacto AF[®]) typischerweise bis zu 50 % niedriger aus als beim chromogenen Test (7). Entsprechende Studien zu Moroctocog alfa (ReFacto AF[®]) zeigen Unterschiede je nach Messung mit Einstufentests, chromogenen Tests und standardisierten Labortests (41, 42). Die Notwendigkeit zur Verwendung von kalibrierten hausinternen Laborstandards kann einen deutlichen Mehraufwand für die Behandlungseinrichtung bedeuten.

Für Turoctocog alfa (NovoEight[®]) wird kein eigener molekülspezifischer Laborstandard bei der Verwendung des Einstufentests benötigt (8, 43). Dies führt zu Vereinfachungen, die in bestimmten Situationen einen Vorteil gegenüber Moroctocog alfa (ReFacto AF[®]) bieten können. Wenn der Einstufentest bei Turoctocog alfa (Novo Eight[®]) durchgeführt wird, zeigt

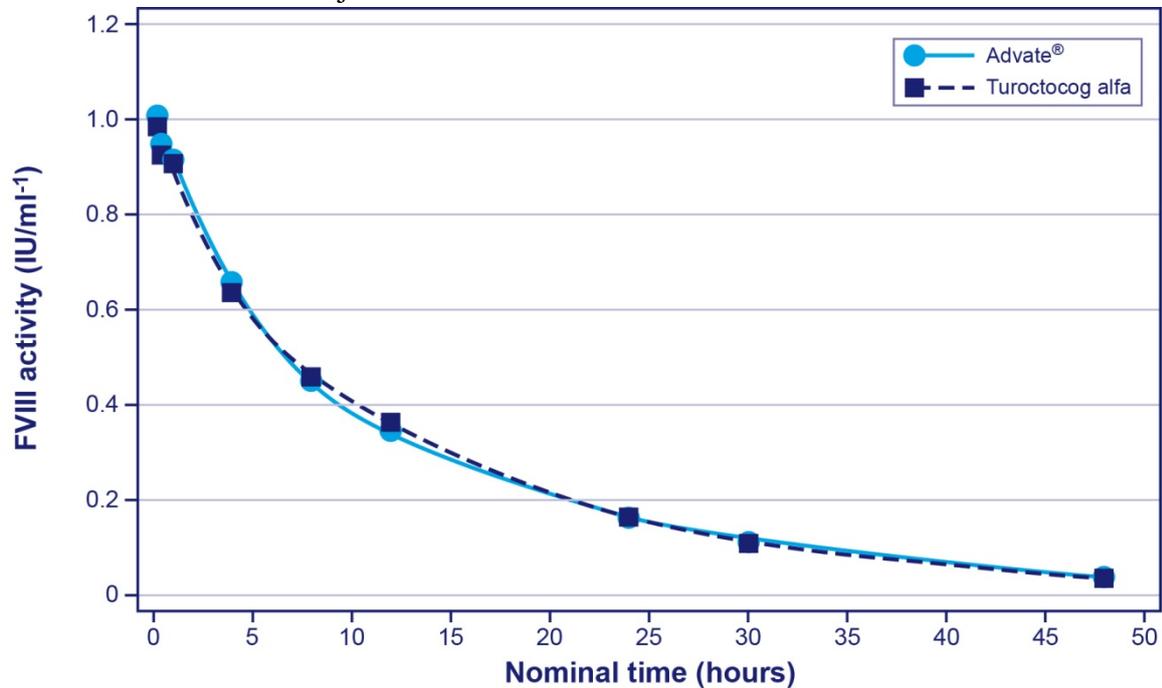
die Messung vergleichbare Faktor VIII-Konzentrationen wie bei Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®). Die Frage der Vergleichbarkeit wurde für verschiedene Testkit-Konzentrationen zwischen 0,03 I.E./mg und 0,9 I.E./ml und in diversen Laboratorien untersucht (43).

Der Nachweis von vergleichbaren Ergebnissen im Einstufentest bei vorgegebenen Testkitkonzentrationen und die Möglichkeit zur Verwendung eines identischen Laborstandards bei der Messung der Faktor VIII-Aktivität von zwei Faktor VIII-Präparaten sind wichtige Voraussetzungen für einen validen Vergleich der Pharmakokinetik. Der Nachweis einer vergleichbaren Pharmakokinetik mit dem Einstufentest hat den Vorteil, dass dieser Test in der täglichen Routine in den meisten Gerinnungslabors eingesetzt wird (43) und deshalb eine höhere Praxisrelevanz hat. Eine vergleichbare Pharmakokinetik ist wiederum die Basis für die in Abschnitt 3.3 vorzunehmende vergleichende Darstellung der Verbräuche und Kosten.

In der Pharmakokinetik- und Sicherheitsstudie (44) konnte aufgezeigt werden, dass Turoctocog alfa (NovoEight®) ein vergleichbares pharmakokinetisches Profil wie Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®) aufweist (Abbildung 3-1).

Somit kann für Turoctocog alfa (NovoEight®) im Vergleich zu Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®) ein aussagekräftiger Vergleich der Verbräuche und hierauf basierend der Kosten dargestellt werden.

Abbildung 3-1: Mittlere Faktor VIII Aktivitäten (FVIII:C) im zeitlichen Verlauf im Einstufentest nach intravenöser Injektion von jeweils 50 I.E. / kg Turoctocog alfa (NovoEight®) oder Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®) – nach Adjustierung hinsichtlich der effektiv injizierten Dosis



Quelle: Novo Nordisk nach Martinowitz et al. 2011 (45)

Ergebnis der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Aufgrund

- der Vergleichbarkeit in der spezifischen Aktivität und der Injektionsvolumina,
- der Vergleichbarkeit des derzeit erzielbaren Höchstmaßes an Sicherheit gegen die Übertragung von Krankheitserregern,
- der Möglichkeit zur Verwendung eines identischen Laborstandards für den Einstufentest zum direkten Vergleich der Faktor VIII-Aktivität und
- der Möglichkeit bei nachgewiesenermaßen gleichem pharmakokinetischen Profil aussagekräftige Vergleiche der Verbräuche und Kosten vornehmen zu können

wird Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®) als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt.

Aus den dargelegten Gründen sieht Novo Nordisk die Möglichkeit einen zweckmäßigen Vergleich vorzunehmen lediglich innerhalb der rekombinant hergestellten Faktor VIII-

Präparate der dritten Generation gegeben. Dennoch entspricht das vorliegende Dossier mit der Auswahl von Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®) als zweckmäßige Vergleichstherapie dem vom G-BA vorgegebenen Rahmen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Turoctocog alfa (NovoEight®).

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

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.

Zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde auf die Leitlinien der BÄK zurückgegriffen sowie Angaben aus den Fachinformationen der zur Behandlung der Hämophilie A eingesetzten Präparate verwendet. Die Fachinformationen wurden www.fachinfo.de entnommen.

Zu weiteren gezielten Fragestellungen erfolgte eine Literaturrecherche über entsprechende Schlagwörter in der internetbasierten Datenbank Pubmed (www.pubmed.gov). Zudem wurde Literatur hinzugezogen, die Novo Nordisk zu den Fragestellungen bekannt war.

Eine Recherche weiterer Informationen war nicht erforderlich, da ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2013-B-0006) stattgefunden hat (1) und im vorliegenden Dossier eine der vom G-BA als geeignet klassifizierten Vergleichstherapien ausgewählt wurde.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2013-B-006, Turoctocog alfa zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A (angeborener Faktor VIII Mangel). Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss; 2013.
2. Mondorf W, Kalnins W, Klamroth R. Recombinant or plasma derived factor concentrates – results of a self evaluation in patients with haemophilia in Germany. 58 Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung; 12th-15th February 2014; Vienna, Austria 2013.
3. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. Auflage. 2008 [2013-06-21]; Available from: http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Querschnittsleitlinie_4._Auflage_05.01.2011.pdf.
4. CSL Behring GmbH. Fachinformation. Haemate® P 250/500/1000. Marburg: CSL Behring GmbH; Stand: April 2012.
5. CSL Behring GmbH. Fachinformation. Beriate® 250/500/1000. Marburg: CSL Behring GmbH; Stand: Dezember 2011.
6. Bayer Pharma AG. Fachinformation. KOGENATE® Bayer 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Berlin, Germany: Bayer Pharma AG; Stand: April 2012.
7. Pfizer Limited. Fachinformation. ReFacto AF® 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Sandwich/Kent, UK: Pfizer Limited; Stand: August 2012.
8. Novo Nordisk A/S. Fachinformation. NovoEight® 250/ 500/ 1500/ 2000 /3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Bagsvaerd, Dänemark: Novo Nordisk A/S; Stand: November 2013.
9. Brodde MF, Kehrel BE. Markers of Blood Cell Activation and Complement Activation in Factor VIII and von Willebrand Factor Concentrates. *Transfus Med Hemother.* 2010;37(4):175-84.
10. Hermans C, Brackmann HH, Schinco P, Auerswald G. The case for wider use of recombinant factor VIII concentrates. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012 Jul;83(1):11-20.
11. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia.* 2012 Jan;19(1):e1-47.
12. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia.* 2008 Mar;14(2):361-74.

13. Octapharma GmbH. Fachinformation. OCTANATE 250/500/1000. Langenfeld: Octapharma GmbH; Stand: Mai 2011.
14. Tabor E, Epstein JS. NAT screening of blood and plasma donations: evolution of technology and regulatory policy. *Transfusion*. 2002 Sep;42(9):1230-7.
15. Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. Parvovirus B 19. Stellungnahme des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2010;53:944-56.
16. Satake M, Hoshi Y, Taira R, Momose SY, Hino S, Tadokoro K. Symptomatic parvovirus B19 infection caused by blood component transfusion. *Transfusion*. 2011 Sep;51(9):1887-95.
17. Soucie JM, De Staercke C, Monahan PE, Recht M, Chitlur MB, Gruppo R, et al. Evidence for the transmission of parvovirus B19 in patients with bleeding disorders treated with plasma-derived factor concentrates in the era of nucleic acid test screening. *Transfusion*. 2013 Jun;53(6):1217-25.
18. Modrow S, Wenzel JJ, Schimanski S, Schwarzbeck J, Rothe U, Oldenburg J, et al. Prevalence of nucleic acid sequences specific for human parvoviruses, hepatitis A and hepatitis E viruses in coagulation factor concentrates. *Vox sanguinis*. 2011 May;100(4):351-8.
19. Grifols Deutschland GmbH. Fachinformation. Fanhdi® 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./1500 I.E. Frankfurt: Grifols Deutschland GmbH; Stand: November 2011.
20. Giovannetti G, Pauselli S, Barrella G, Neri A, Antonetti L, Gentile G, et al. Severe warm autoimmune haemolytic anaemia due to anti-Jk autoantibody associated with Parvovirus B19 infection in a child. *Blood Transfus*. 2013 Mar 14:1-2.
21. Exindari M, Chatzidimitriou D, Melidou A, Gioula G, Ziogou L, Diza E. Epidemiological and clinical characteristics of human parvovirus B19 infections during 2006-2009 in Northern Greece. *Hippokratia*. 2011 Apr;15(2):157-60.
22. Lehmann HW, Plentz A, von Landenberg P, Kuster RM, Modrow S. Different patterns of disease manifestations of parvovirus B19-associated reactive juvenile arthritis and the induction of antiphospholipid-antibodies. *Clin Rheumatol*. 2008 Mar;27(3):333-8.
23. Norja P, Lassila R, Makris M. Parvovirus transmission by blood products - a cause for concern? *Br J Haematol*. 2012 Nov;159(4):385-93.
24. Sharp CP, Lail A, Donfield S, Gomperts ED, Simmonds P. Virologic and clinical features of primary infection with human parvovirus 4 in subjects with hemophilia: frequent transmission by virally inactivated clotting factor concentrates. *Transfusion*. 2012 Jul;52(7):1482-9.
25. Sharp CP, Lail A, Donfield S, Simmons R, Leen C, Klenerman P, et al. High frequencies of exposure to the novel human parvovirus PARV4 in hemophiliacs and injection drug users, as detected by a serological assay for PARV4 antibodies. *J Infect Dis*. 2009 Oct 1;200(7):1119-25.

26. Fryer JF, Delwart E, Hecht FM, Bernardin F, Jones MS, Shah N, et al. Frequent detection of the parvoviruses, PARV4 and PARV5, in plasma from blood donors and symptomatic individuals. *Transfusion*. 2007 Jun;47(6):1054-61.
27. Fryer JF, Hubbard AR, Baylis SA. Human parvovirus PARV4 in clotting factor VIII concentrates. *Vox sanguinis*. 2007 Nov;93(4):341-7.
28. Jones MS, Kapoor A, Lukashov VV, Simmonds P, Hecht F, Delwart E. New DNA viruses identified in patients with acute viral infection syndrome. *J Virol*. 2005 Jul;79(13):8230-6.
29. Simmons R, Sharp C, Levine J, Bowness P, Simmonds P, Cox A, et al. Evolution of CD8+ T cell responses after acute PARV4 infection. *J Virol*. 2013 Mar;87(6):3087-96.
30. Manning A, Willey SJ, Bell JE, Simmonds P. Comparison of tissue distribution, persistence, and molecular epidemiology of parvovirus B19 and novel human parvoviruses PARV4 and human bocavirus. *J Infect Dis*. 2007 May 1;195(9):1345-52.
31. Corcioli F, Zakrzewska K, Fanci R, De Giorgi V, Innocenti M, Rotellini M, et al. Human parvovirus PARV4 DNA in tissues from adult individuals: a comparison with human parvovirus B19 (B19V). *Virol J*. 2010;7:272.
32. Benjamin LA, Lewthwaite P, Vasanthapuram R, Zhao G, Sharp C, Simmonds P, et al. Human parvovirus 4 as potential cause of encephalitis in children, India. *Emerg Infect Dis*. 2011 Aug;17(8):1484-7.
33. Simmons R, Sharp C, McClure CP, Rohrbach J, Kovari H, Frangou E, et al. Parvovirus 4 infection and clinical outcome in high-risk populations. *J Infect Dis*. 2012 Jun 15;205(12):1816-20.
34. Schneider B, Fryer JF, Oldenburg J, Brackmann HH, Baylis SA, Eis-Hubinger AM. Frequency of contamination of coagulation factor concentrates with novel human parvovirus PARV4. *Haemophilia*. 2008 Sep;14(5):978-86.
35. Ludlam CA, Mannucci PM, Powderly WG. Addressing current challenges in haemophilia care: consensus recommendations of a European Interdisciplinary Working Group. *Haemophilia*. 2005 Sep;11(5):433-7.
36. Australian Health Minister's Advisory Council. Evidence-based clinical practice for the use of recombinant and plasma-derived FVIII and FIX products 2006. Available from: <http://www.blood.gov.au/sites/default/files/documents/fviii-fix-guidelines.pdf>.
37. National Hemophilia Foundation. MASAC Recommendation #218. 2013 [cited 2013 October 6]; Available from: <http://www.hemophilia.org/NHFWeb/Resource/StaticPages/menu0/menu5/menu57/masac190.pdf>.
38. McCormack PL, Plosker GL. Octocog alfa, plasma/albumin-free method. *Drugs*. 2005;65(18):2613-20, discussion 21-2.
39. Dhillon S. Octocog alfa, antihemophilic factor (recombinant), plasmaalbumin free method (advate): A review of its use in the management of patients with haemophilia A. *Drugs*. 2012;72(7):987-1007.

40. Franchini M, Lippi G. Recombinant factor VIII concentrates. *Semin Thromb Hemost.* 2010;36(5):493-7.
41. Ingerslev J, Jankowski MA, Weston SB, Charles LA, ReFacto Field Study P. Collaborative field study on the utility of a BDD factor VIII concentrate standard in the estimation of BDDr Factor VIII:C activity in hemophilic plasma using one-stage clotting assays. *J Thromb Haemost.* 2004 Apr;2(4):623-8.
42. Pouplard C, Caron C, Aillaud MF, Ternisien C, Desconclois C, Dubanchet A, et al. The use of the new ReFacto AF Laboratory Standard allows reliable measurement of FVIII:C levels in ReFacto AF mock plasma samples by a one-stage clotting assay. *Haemophilia.* 2011 Sep;17(5):e958-62.
43. Viuff D, Barrowcliffe T, Saugstrup T, Ezban M, Lillicrap D. International comparative field study of N8 evaluating factor VIII assay performance. *Haemophilia.* 2011 Jul;17(4):695-702.
44. Novo Nordisk. Turoctocog alfa. Trial ID: NN7008-3522. Clinical Trial Report. Appendix 16.1.1. A Multi-Centre , Multi-National, Open-Label Sequential Trial Comparing Pharmacokinetics and Safety of N8 and Advate® in Subjects with Haemophilia A. 2012.
45. Martinowitz U, Bjerre J, Brand B, Klamroth R, Misgav M, Morfini M, et al. Bioequivalence between two serum-free recombinant factor VIII preparations (N8 and ADVATE(R))--an open-label, sequential dosing pharmacokinetic study in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia.* 2011 Nov;17(6):854-9.

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, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. 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). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Beschreibung der Erkrankung

Die *angeborene* Hämophilie A („Bluterkrankheit“) ist eine seltene, lebenslang bestehende Erbkrankheit, die durch einen Mangel an Blutgerinnungsfaktor VIII gekennzeichnet ist. Hiervon abzugrenzen ist die *erworbene* Hämophilie, die nicht durch einen genetischen Defekt, sondern durch gegen den eigenen Faktor VIII gerichtete Antikörper (Autoantikörper) verursacht wird und in der Regel erst im Erwachsenenalter auftritt. Die erworbene Hämophilie ist nicht Gegenstand der Zulassung von Turoctocogalfa (NovoEight®) und wird im Folgenden nicht weiter beschrieben.

Faktor VIII ist ein essentieller Bestandteil der plasmatischen Gerinnung (sekundäre Hämostase), die bei Verletzungen für eine Stillung von Blutungen sorgt und Voraussetzung für die Wundheilung ist. Es handelt sich bei Faktor VIII um ein Akutphaseprotein, das hauptsächlich über die Hepatozyten in der Leber synthetisiert wird (1). Aufgrund der eingeschränkten Aktivität des Gerinnungsfaktors kommt es bei den betroffenen Patienten zu Störungen in der Blutgerinnung und in Folge zu erhöhter Blutungsneigung. Die angeborene Hämophilie A wird entsprechend der verbliebenen Restaktivität des Faktor VIII in drei Schweregrade eingeteilt (1):

- Faktor VIII-Restaktivität ≤ 1 %: schwere Hämophilie A
- Faktor VIII-Restaktivität $> 1 - \leq 5$ %: mittelschwere Hämophilie A
- Faktor VIII-Restaktivität $> 5 - \leq 15$ %: milde Hämophilie A, wobei eine Subhämophilie A im Bereich zwischen 15 und 50 % vorliegt.

Die schwere Hämophilie A zeichnet sich durch ausgeprägte Blutungsneigung und Spontanblutungen aus, die zumeist in Knie-, Ellenbogen- und Sprunggelenken lokalisiert sind (1). Durch wiederholte Blutungen entstehen chronische Synovitiden (Entzündungen der Gelenkinnenhaut), die ihrerseits wiederum eine erhöhte Blutungsneigung zur Folge haben und in der Zerstörung des Gelenkes münden können (hämophile Arthropathie).

Die mittelschwere Hämophilie A geht mit weniger ausgeprägter Blutungsneigung einher, wobei es bei einer Faktor VIII-Restaktivität von mehr als 2 % nur selten zu Gelenksblutungen kommt (1).

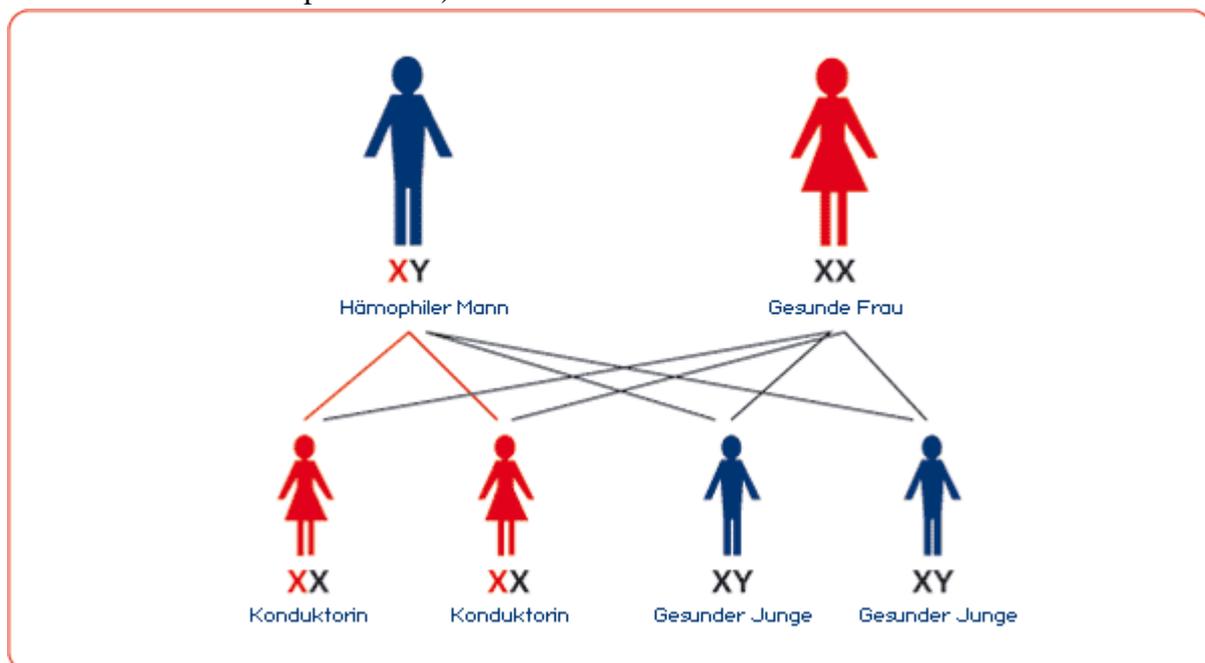
Die Blutungsneigung bei milder Hämophilie A bzw. bei Subhämophilie A manifestiert sich in der Regel nur bei schweren Verletzungen oder bei operativen Eingriffen (1).

Vererbungsgang

Die angeborene Hämophilie A wird X-chromosomal rezessiv vererbt. Da bei Männern das X-Chromosom nur einfach vorhanden ist (XY), während Frauen über zwei X-Chromosome verfügen (XX), erkranken fast ausschließlich Männer an Hämophilie A. Frauen hingegen können den Defekt eines X-Chromosoms durch das zweite, funktionsfähige X-Chromosom ausgleichen. Sie können die Erkrankung jedoch über das defekte X-Chromosom an ihre Nachkommen übertragen und werden als Konduktorinnen bezeichnet. Auch Konduktorinnen können eine verringerte Aktivität des Gerinnungsfaktors VIII aufweisen, wenn ihr gesundes Gen die durch das defekte Gen verursachte Minderung der Faktor VIII-Aktivität nur unzureichend kompensiert (2). In diesen Fällen kann auch bei Frauen eine erhöhte Blutungsneigung bestehen (2, 3). Söhne aus der Verbindung eines Hämophilie-Patienten und einer gesunden Partnerin sind immer gesund, alle Töchter sind Konduktorinnen (Abbildung 3-2). Mit 50 %iger Wahrscheinlichkeit sind Töchter einer Konduktorin und eines gesunden Partners selbst auch Konduktorinnen, aus dieser Verbindung stammende Söhne sind mit 50 %iger Wahrscheinlichkeit von Hämophilie A betroffen (Abbildung 3-3) (4). Im sehr seltenen Fall eines hämophilen Vaters und einer Konduktorin als Mutter kann auch eine Tochter auf beiden X-Chromosomen das Hämophilie-Gen tragen und an Hämophilie A erkranken (

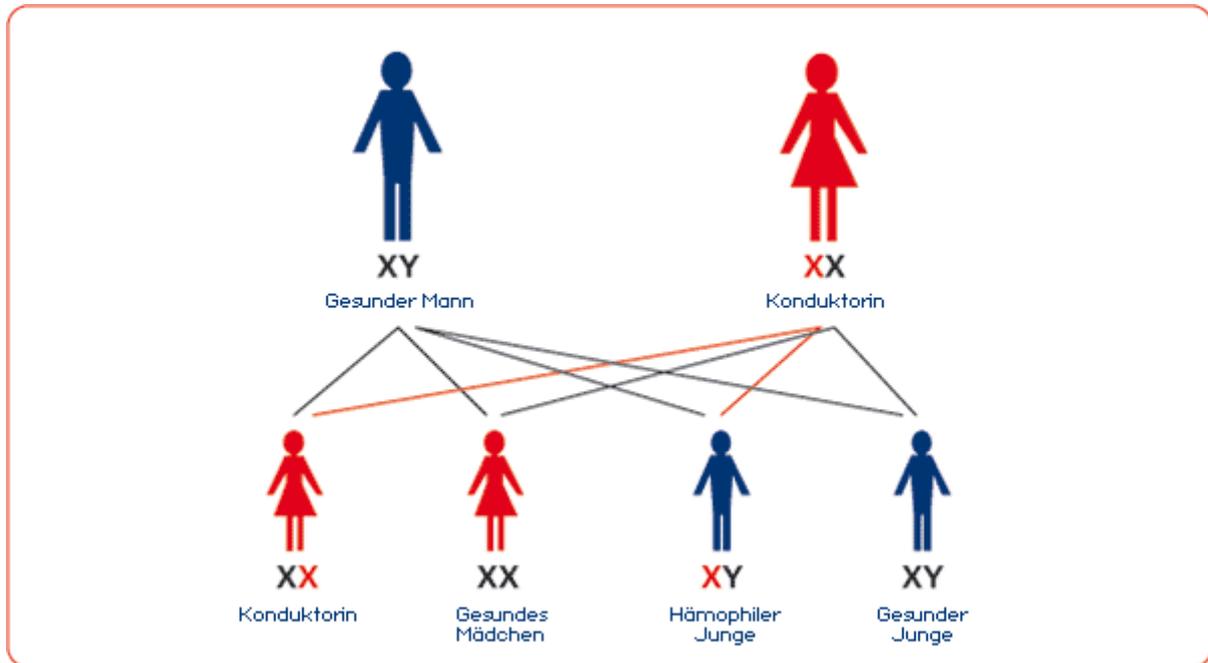
Abbildung 3-4).

Abbildung 3-2: Vererbung von Genen bei hämophilem Mann und gesunder Frau (Rotes X = Chromosom mit Hämophilie-Gen).



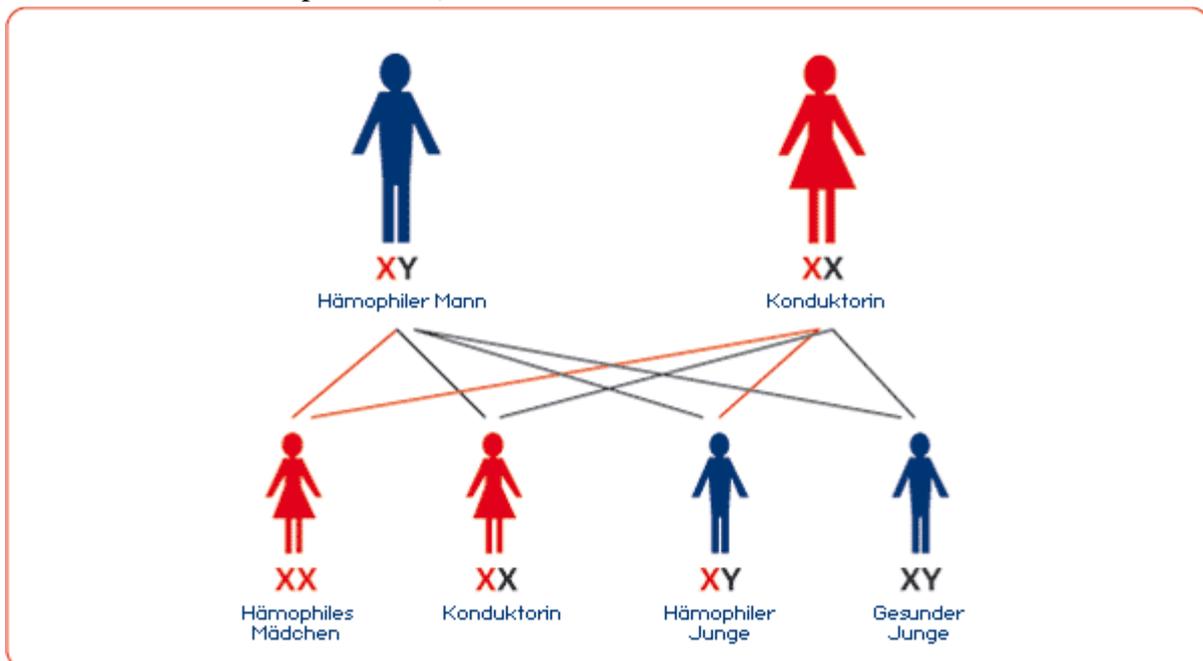
Quelle: Novo Nordisk 2013 (5)

Abbildung 3-3: Vererbung von Genen bei gesundem Mann und Konduktorin (Rotes X = Chromosom mit Hämophilie-Gen).



Quelle: Novo Nordisk 2013 (5)

Abbildung 3-4: Vererbung von Genen bei hämophilem Mann und Konduktorin (Rotes X = Chromosom mit Hämophilie-Gen).



Quelle: Novo Nordisk 2013 (5)

Ätiologie

Der angeborenen Hämophilie A liegt immer eine Mutation des Faktor VIII-Gens, das für den Gerinnungsfaktor VIII codiert, zugrunde. Bei ca. zwei Drittel der Patienten ist die Familienanamnese in Bezug auf Hämophilie A positiv; ein Drittel aller Fälle scheinen auf spontane Neumutationen zurückzuführen zu sein, da keine positive Familienanamnese vorliegt (6). Die Neumutation kann bereits bei der Mutter oder deren Vorfahren stattgefunden haben, wobei die Mutter aufgrund des X-chromosomal rezessiven Erbgangs in der Regel keine klinischen Auffälligkeiten zeigt. In einer Gruppe von Patienten mit schwerer Hämophilie A, bei denen gemäß Anamnese kein weiteres Familienmitglied betroffen war, zeigte sich in mehr als 80 % der Fälle bereits mütterlicherseits die Mutation im Faktor VIII-Gen (7). Für die Hämophilie A ist eine Vielzahl an Mutationen bekannt; bei vielen dieser Mutationen konnte auch ein Zusammenhang zum Schweregrad der Hämophilie A gefunden werden (8).

Klinische Symptomatik

Die klinische Symptomatik der angeborenen Hämophilie A ist abhängig von ihrem Schweregrad. Die schwere Hämophilie A manifestiert sich schon im frühen Kindesalter; ein verlängertes Nachbluten aus der Nabelschnur oder Blutungen bei der Zirkumzision können ein erster Hinweis auf Hämophilie sein (4). Die mittelschwere Hämophilie A geht mit weniger ausgeprägter Blutungsneigung einher, Spontanblutungen und Gelenksblutungen sind eher selten. Typischerweise manifestieren sich die ersten Symptome daher in einem Alter, in dem sich betroffene Kinder mehr bewegen, z. B. bei ersten Gehversuchen durch eine erhöhte Verletzungsgefahr. Der Median des Alters der Kinder bei der Erstmanifestation entspricht dem Schweregrad der Erkrankung und liegt einer Untersuchung von Knorr zufolge bei der schweren Form bei sieben Monaten, bei der mittelschweren Form bei zwölf Monaten und bei der milden Form bei 44 Monaten. Zugleich ist das Alter der Erstmanifestation auch von der Familienanamnese abhängig, da sich bei Vorhandensein familiärer Hämophilie-Erkrankungen die Wahrscheinlichkeit der labortechnischen Abklärung auch unabhängig von Blutungsereignissen erhöht. Vor allem bei leichter Hämophilie A wird die Krankheit bei positiver Familienanamnese früher diagnostiziert, im Median um 22,5 Monate (9).

Bei schwerer Hämophilie A kommt es zu häufigen Spontanblutungen, überwiegend in Gelenke und Muskeln (6). Hauptlokalisation der Gelenkblutungen sind die Sprunggelenke (vor allem bei Kindern), die Ellenbogen- und die Kniegelenke (6). Gelenkeinblutungen sind mit Schmerz 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 entsteht (6). 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

(6). 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 seltener auf als vor der Einführung der Faktorpräparate, sind aber nach wie vor die häufigste blutungsbedingte Todesursache bei Hämophiliepatienten (4). Unbehandelt können bei Patienten mit schwerer Hämophilie A bereits Bagateltraumata oder kleine chirurgische Eingriffe zu massiven Blutungen mit tödlichem Ausgang führen (10).

Bei mittelschwerer Hämophilie A sind Spontanblutungen seltener, mit verlängerten Blutungen ist bei Verletzungen oder kleineren chirurgischen Eingriffen zu rechnen (6). Patienten mit milder Hämophilie A leiden in der Regel nicht unter Spontanblutungen. Verlängerte Blutungen manifestieren sich überwiegend nach schweren Verletzungen oder größeren Operationen (6).

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 liefert (11). 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 (4). Die Blutungszeit und der Ristocetinkofaktor sind ebenfalls normal, was eine differentialdiagnostische Abgrenzung zu dem von-Willebrand-Jürgens-Syndrom erlaubt (2). Die Sicherung der Diagnose der Hämophilie A erfolgt durch Bestimmung der Aktivität des Gerinnungsfaktors VIII (6).

Therapie

Eine Heilung der angeborenen Hämophilie A ist nur im Fall einer bei schwerer Lebererkrankung indizierten Lebertransplantation möglich; die Lebertransplantation führt zu einer sofortigen, in der Regel ausreichenden Anhebung des Faktor VIII-Spiegels (12). Dennoch stellt die Lebertransplantation aufgrund der damit einhergehenden hohen Risiken und des Mangels an Spenderorganen keine Behandlungsoption für die Hämophilie A dar (13, 14). Die Behandlung der Hämophilie A erfolgt symptomatisch und besteht in der Substitution des fehlenden Faktor VIII, bei auftretenden Blutungen zusätzlich in Maßnahmen zur lokalen Blutstillung (10, 15). Für die Substitution von Faktor VIII stehen rekombinante, d. h. gentechnisch hergestellte und plasmatisch erzeugte Präparate zur Verfügung (1, 6). Die Substitution von Faktor VIII wird insbesondere bei Erwachsenen häufig nur bedarfsweise (On-demand-Therapie) bei auftretender Blutung durchgeführt und zielt auf eine möglichst schnelle Beendigung der Blutung durch frühzeitige Faktor VIII-Gabe (1, 6, 16). Faktor VIII kann auch zur Prophylaxe verabreicht werden. Die regelmäßige Faktorgabe soll das Auftreten von Blutungen von vornherein verhindern (16-18).

Chirurgische Eingriffe stellen zusätzlich eine besondere Herausforderung in der Behandlung der Hämophilie A, insbesondere der schweren Form, dar. Zur Durchführung eines chirurgischen Eingriffes reicht ein alleiniges Prophylaxe-Regime nicht aus: Es wird empfohlen, den Faktor VIII-Plasmaspiegel durch Substitution vor kleineren chirurgischen Eingriffen auf $\geq 50\%$ und vor großen chirurgischen Eingriffen auf $\geq 80\%$ anzuheben (6).

Das Ziel des prophylaktischen Therapieregimes besteht darin, den Faktor VIII-Spiegel des Patienten durch regelmäßige Gabe von Faktor VIII mindestens in den Bereich einer mittelschweren Hämophilie A ($> 2\%$) anzuheben. Da die biologische Halbwertszeit von Faktor VIII bei acht bis zwölf Stunden liegt (1), ist hierfür eine Faktorgabe alle zwei bis maximal alle drei Tage erforderlich (19). Innerhalb der Gruppe der Patienten mit schwerer Hämophilie A variiert die Halbwertszeit des substituierten Faktor VIII allerdings stark und kann auch deutlich niedriger als acht bis zwölf Stunden sein (20).

Ein prophylaktisches Therapieregime wird vor allem für Kinder und Jugendliche mit schwerer Hämophilie empfohlen, aber auch Erwachsene mit schwerer Hämophilie A oder Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A erhalten je nach Blutungshäufigkeit, klinischer Symptomatik und vorübergehend in besonderen Lebenssituationen (körperliche oder psychische Belastung wie z. B. Rehabilitation oder Examen) eine Prophylaxe (1).

In mehreren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Prophylaxe mit einem Faktor VIII-Präparat zu weniger Blutungen und in der Folge zu einem besseren Gelenkstatus führt:

In einer deutschen Erhebung mittels Fragebogen wurden Behandlungserfolg und selbstberichtete Lebensqualität von 182 erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie A oder Hämophilie B verglichen, die entweder prophylaktisch oder bei Bedarf behandelt wurden. Unabhängig vom Behandlungsregime berichteten alle Patienten über Gelenkschmerzen. Bei Patienten, die im Jahr vor der Erhebung einem prophylaktischen Therapieregime gefolgt waren, traten signifikant seltener Blutungen auf als bei Patienten, die im gleichen Zeitraum nur bei Bedarf behandelt wurden (21). Zudem berichteten Patienten, die bisher ausschließlich prophylaktisch behandelt worden waren über eine bessere Gehfähigkeit, über häufigere sportliche Aktivitäten und seltener über die Notwendigkeit eines Gelenkersatzes als Patienten mit bedarfsweiser Therapie bzw. Patienten, die in der Kindheit bedarfsweise behandelt worden waren und dann zur Prophylaxe wechselten (21). In einer amerikanischen Studie wurden 65 Jungen mit schwerer Hämophilie A, alle jünger als 30 Monate, zufällig auf die zwei Behandlungsgruppen Bedarfstherapie (33 Jungen) und Prophylaxe (32 Jungen) verteilt und bis zu ihrem sechsten Lebensjahr beobachtet (22): In der Prophylaxe-Gruppe hatten zum Ende der Studie 93 % und in der Gruppe mit Bedarfstherapie 55 % den Ergebnissen von Untersuchungen mittels Magnetresonanztomographie zufolge gesunde Gelenke. Das Risiko eines Gelenkschadens war in der Bedarfstherapie-Gruppe im Vergleich zur Prophylaxe-Gruppe um das 6,1-fache erhöht. Die Zahl der Blutungen war in der Prophylaxe-Gruppe insgesamt signifikant niedriger als in der bedarfsweise behandelten Gruppe, intrakranielle Blutungen sind nicht aufgetreten, während in der On-demand-

Behandlungsgruppe drei von 33 Patienten eine lebensbedrohliche intrakranielle Blutung erlitten (22).

In einer niederländischen retrospektiven Erhebung bei 1567 Hämophiliepatienten zeigte sich, dass 25 % aller Patienten mit moderater Hämophilie A aufgrund häufiger Blutungen eine Langzeitprophylaxe erhalten hatten (23).

In der Prophylaxe-Behandlung wird die primäre Prophylaxe von der sekundären Prophylaxe unterschieden. Die primäre Prophylaxe wird nach der ersten Gelenkblutung und vor dem Alter von zwei Jahren begonnen (18). Als sekundäre Prophylaxe wird die Langzeitgabe von Faktorpräparat bezeichnet, die den Kriterien der primären Prophylaxe nicht entspricht, d. h. die erst nach zwei oder mehreren Gelenkblutungen oder in einem Alter > 2 Jahren begonnen wird (18). Bei Kindern mit schwerer Hämophilie A gilt mittlerweile die Prophylaxe als Mittel der Wahl (1, 16, 18, 24). Es gilt als wissenschaftlich gesichert, dass bei Kindern das primärprophylaktische Therapieregime der sekundären Prophylaxe sowie der On-demand-Therapie überlegen ist; dies gilt bezüglich der Ausbildung von Gelenkblutungen, von lebensbedrohlichen Blutungen und von Arthropathien (18, 24). Patienten, die ein prophylaktisches Therapieregime erhalten, sollten regelmäßig daraufhin untersucht werden, ob das Dosierungsschema noch den Beschwerden des Patienten entspricht. Hierzu gehören neben der körperlichen Untersuchung regelmäßige Laboruntersuchungen zur Überprüfung des Faktor VIII-Spiegels (16). Entsprechend den wissenschaftlich anerkannten positiven Effekten der prophylaktischen Gabe von Faktor VIII-Präparaten zeigt sich deren Umsetzung auch im deutschen Versorgungsalltag. In einem aktuellen Survey von 35 Ländern gehört Deutschland zu den 18 Ländern, in denen alle Patienten mit einer Hämophilie A prinzipiell einen Zugang zu einer prophylaktischen Therapie haben (25). Dabei sind Kinder und Jugendliche mit schwerer Hämophilie A in Deutschland zu mindestens 76 % prophylaktisch versorgt. Bei erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie A wird eine Prophylaxe mit Faktor VIII-Präparaten nicht so häufig eingesetzt wie bei Kindern (25).

Bei Erwachsenen ist die Evidenz eines Vorteils der Prophylaxe-Behandlung gegenüber der On-demand-Therapie nicht so eindeutig wie bei Kindern und muss individuell entschieden werden, auch unter Berücksichtigung des Lebensstils und der Wünsche des Patienten (16). Erwiesen ist allerdings, dass auch bei Erwachsenen, v. a. mit schwerer Hämophilie, ein prophylaktisches Therapieregime die Zahl der Gelenkblutungen im Vergleich zur On-demand-Therapie deutlich reduziert (18, 21). Die Leitlinien der United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization (UKHCDO) empfehlen die Fortsetzung einer in der Kindheit begonnenen Prophylaxe in der Jugend und im jungen Erwachsenenalter, mindestens bis zum Zeitpunkt der vollen körperlichen Reife (16). Wenn nach Beendigung eines Prophylaxeregimes im Erwachsenenalter Blutungen gehäuft auftreten, sollte die Wiederaufnahme der Prophylaxe erneut anvisiert werden (16).

Die gegenwärtige Hämophilie A-Behandlung wird insbesondere durch zwei häufig auftretende schwerwiegende Komplikationen belastet: Die Bildung neutralisierender Hemmkörper und das bei Faktorsubstitution über einen implantierten Portkatheter bestehende Infektions- und Thrombose-Risiko (10, 15).

Hemmkörperbildung

Bei der angeborenen Hämophilie A können Hemmkörper durch die Bildung eines gegen den substituierten Faktor VIII gerichteten alloenen Antikörpers entstehen. Der Anteil der Hemmkörperbildung liegt in Abhängigkeit von verschiedenen Risikofaktoren bei ca. 15 - 20 % aller Hämophilie A-Patienten (26), bei Kindern mit schwerer Hämophilie A steigt dieser Anteil auf ca. 30 % an (27). Das Risiko einer Hemmkörperbildung ist bei bisher noch nicht behandelten Patienten (Previous untreated Patients, PUPs) im Verlauf der ersten Faktor VIII-Expositionstage am größten. Der Hemmkörpertiter wird mittels des Bethesda-Tests bestimmt, die Einheit in Bethesda-Units (BU / dt.: BE) angegeben (19). Patienten mit Hemmkörper-Titern $< 5\text{BE} / \text{ml}$ werden als Low-Responder bezeichnet; High-Responder weisen Hemmkörper-Titer von $\geq 5\text{BE} / \text{ml}$ auf (28).

In der aktuellen britischen Leitlinie finden sich Angaben zur Häufigkeit der Testung in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren, wie z. B. Schwere der Erkrankung und Expositionsdauer. Gemäß der britischen Empfehlung sollen Patienten mit einer schweren Hämophilie A bis zum 20. Expositionstag mindestens jeden dritten Expositionstag oder alle drei Monate auf die Bildung von Hemmkörpern getestet werden. Nach dem 20. bis zum 150. Expositionstag wird eine Überprüfung auf Hemmkörperbildung alle drei bis sechs Monate empfohlen. Nach dem 150. Expositionstag wird eine Untersuchung auf Hemmkörper ein bis zweimal im Jahr als ausreichend angesehen. Wird bei einem Patienten mit einer schweren Hämophilie A das Faktor VIII-Präparat gewechselt, sind Überprüfungen auf Hemmkörper vor dem Wechsel und mindestens zweimal innerhalb der folgenden sechs Monate vorzunehmen. Zusätzlich wird ein Test auf Hemmkörperbildung empfohlen, wenn sich das Blutungsverhalten des Patienten ändert. Patienten mit mittelschwerer und milder Hämophilie A erhalten seltener ein prophylaktisches Therapieregime. Dennoch ist auch bei diesen Patienten die Überwachung auf Hemmkörperbildung notwendig, wenn sie ein Faktor VIII-Präparat erhalten. Die einmalige Testung pro Jahr wird bei Patienten empfohlen, die ein Faktor VIII-Präparat erhalten. Bei intensiverer Faktor VIII-Therapie (≥ 5 Expositionstage) oder nach Operationen wird ebenfalls die Überprüfung auf Hemmkörperbildung angeraten. Bei Patienten mit milder oder mittelschwerer Hämophilie A, die eine Mutation mit hoher Hemmkörper-Prävalenz haben und / oder in deren Familie die Hemmkörperbildung schon vorgekommen ist, sollen nach jeder Faktor VIII-Exposition auf die Bildung von Hemmkörpern untersucht werden (28).

Verschiedene Risikofaktoren der Hemmkörperbildung wurden identifiziert (z. B. schwere Hämophilie, Alter < 5 Jahre, ab fünf Expositionstage bei erstmaliger Therapie, bestimmte Gen-Mutationen, Auftreten von Hemmkörpern bei Verwandten 1. Grades) (28). Von einem Unterschied bei der Hemmkörperentstehung zwischen plasmatischen und rekombinanten Faktorenpräparaten kann derzeit nicht ausgegangen werden (28). Zu dem multifaktoriellen Geschehen der Hemmkörperentstehung dürften noch nicht alle Risikofaktoren bekannt sein.

Die Behandlung von Patienten mit Hemmkörperbildung ist komplex und kostenintensiv. Es ist zwischen symptomorientierter Blutungsbehandlung und der Immuntoleranztherapie zur dauerhaften Elimination des Hemmkörpers zu unterscheiden (29). Die Behandlung akuter

Blutungen bei Kindern und Erwachsenen wird gemäß der Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer (1) bei Low-Respondern (< 5 BE) mit hochdosierter Gabe von Faktor VIII bis zum Erreichen hämostatisch wirksamer Faktor VIII-Spiegel erfolgen. Wird auf diesem Weg keine ausreichende Blutgerinnung erreicht, soll zusätzlich FEIBA (aktiviertes Prothrombinkomplexkonzentrat, englisch: Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity) oder alternativ rekombinanter Faktor VIIa verabreicht werden. Bei High-Respondern (> 5 BE) ist die hochdosierte Gabe von Faktor VIII zum "Überspielen" des Hemmkörpers nicht möglich (29). Es wird sofort FEIBA oder alternativ rekombinanter Faktor VIIa eingesetzt (1). Bei Notfällen oder Versagen der Gabe von FEIBA oder rekombinanter Faktor VIIa sollte eine Immunadsorptionsapherese erwogen werden (1).

Die Immuntoleranz-Induktionstherapie (ITI) ist gegenwärtig die einzige Behandlungsmöglichkeit zur dauerhaften Elimination von Hemmkörpern bei Hämophilie A (8, 29). Sie zielt darauf, ein normales Ansprechen auf Faktor VIII bei dem betroffenen Patienten wiederherzustellen (19). In Bezug auf die ITI mit Faktor VIII werden gemäß der Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer für Kinder und Erwachsene ebenso wie für Low-Responder und High-Responder jeweils unterschiedliche Empfehlungen ausgesprochen (1). Bei erwachsenen Low-Respondern (< 5 BE) wird eine Eliminationstherapie in der Regel nicht empfohlen (1). Bei Kindern könnte im Falle von Low-Respondern (< 5 BE) Faktor VIII-Konzentrat dreimal pro Woche (Dosierung 50 - 100 I.E. / kg Körpergewicht) verabreicht werden, bis eine normale Recovery und eine normale Halbwertszeit erreicht sind. Bei High-Respondern (> 5 BE) wird Faktor VIII-Konzentrat zweimal pro Tag (Dosierung Erwachsene 100 - 150 I.E. / kg Körpergewicht und Kinder 100 - 200 I.E. / kg Körpergewicht) bis zur mehrmonatigen Normalisierung der Recovery und Halbwertszeit verabreicht (1).

Als erfolgreich wird eine ITI gewertet, wenn Hemmkörper nicht mehr nachweisbar sind, die Faktor VIII-Recovery $> 66\%$ des erwarteten Anstiegs erreicht und eine Faktor VIII-Halbwertszeit $>$ sechs Stunden vorliegt (29). Als partieller Erfolg wird ein Abfallen des Hemmkörper-Titers auf < 5 BE gewertet sowie zusätzlich ein klinisches Ansprechen auf Faktor VIII, selbst wenn die Faktor VIII-Recovery bei $< 66\%$ des erwarteten Anstiegs und die Faktor VIII-Halbwertszeit bei < 6 Stunden liegen (29). Bei Versagen der Eliminationstherapie erfolgt bei Kindern wie bei Erwachsenen der Abbruch der ITI in der Regel nach einem Jahr (1).

Infektions- und Thromboserisiko bei implantiertem Portkatheter

Die Substitution von Faktor VIII erfolgt intravenös. Für die regelmäßige Gabe von Faktor VIII-Präparaten in der prophylaktischen Behandlung und im Falle einer ITI sind gute venöse Zugangswege erforderlich. Um auf rezidivierende Venenpunktionen verzichten zu können, besteht im Kindesalter die Option zur Implantation eines zentralen Venenkatheters in Form eines Portkatheters (30). Die Implantation des zentralen Portkatheters erfolgt mittels eines kleinen chirurgischen Eingriffs. Infektionen und die Bildung von Thrombosen stellen die wichtigsten Komplikationen bei der Substitutionstherapie mittels Portkatheter dar (31). In einer retrospektiven Erhebung der Vanderbilt Hemostasis-Thrombosis Clinic von 1986 bis 2000 wurde die Komplikationsrate bei 22 Kindern mit schwerer Hämophilie, bei denen

insgesamt 30 Portkatheter-Implantationen erfolgt waren, untersucht (31). Es wurde eine Sepsis-Rate von 0,30 pro 1000 Kathetertagen gefunden, was dem Auftreten einer Sepsis alle 3346 Tage des Gebrauchs von Kathetern entsprach. Die Thromboserate betrug 0,13 pro 1000 Kathetertagen, was dem Auftreten einer Thrombose alle 7529 Tage des Gebrauchs von Kathetern entsprach (31). In einer Meta-Analyse zur Anwendung zentraler Venenkatheter bei Hämophilie lag die über 48 Studien mit insgesamt 2704 Patienten und 2973 Katheterimplantationen gepoolte Komplikationsrate für Infektionen bei 0,66 pro 1000 Kathetertagen (95 %-KI: 0,44 - 0,97) (32). Die gepoolte Zeit bis zum Auftreten der ersten Infektion lag bei 295 Tagen (KI: 181 - 479 Tage) (32).

Substitutionsbedingte Begleiterkrankungen

Trotz der Optimierungen der letzten Jahre und Jahrzehnte wirken die früheren Probleme mit den aus Plasma hergestellten Gerinnungsfaktoren und die unzureichenden Therapien insbesondere bei den älteren Patienten nach. Ältere Hämophilie A-Patienten sind im Durchschnitt durch deutlich mehr Begleiterkrankungen und Spätfolgen belastet als die Jüngeren. Am Beispiel der HIV- und der Hepatitis-C-Infektion soll die Bedeutung für Hämophilie A-Patienten aufgezeigt werden.

In einer multizentrischen Untersuchung von 9448 Patienten aus 47 deutschen Behandlungszentren wurde der Anteil an HIV-positiven Hämophilie A-Patienten im Behandlungszeitraum 2009 / 2010 erhoben (33). Gemäß diesen Untersuchungen sind 8,27 % der Hämophilie A-Patienten in Deutschland mit dem HIV infiziert. Stellt man einen Vergleich mit der HIV-Prävalenz über die gesamte deutsche Bevölkerung an, wird die Relevanz dieser Begleiterkrankung deutlich. Das Robert Koch-Institut schätzt für das Jahr 2011 ca. 59 000 HIV-positive Männer in Deutschland (34). Im Jahr 2011 lebten 39 237 704 Männer in Deutschland (35), so dass sich eine Prävalenz von ca. 0,15 % für HIV-Infizierte ergibt. Damit ist eine HIV-Infektion bei Hämophilie A-Patienten um etwa den Faktor 55 wahrscheinlicher. In dieser Zahl nicht berücksichtigt sind die an die Lebenspartner der HIV-Patienten weitergegebenen Infektionen.

In einer cross-sektionalen Studie an deutschen Patienten wurde die Übertragungsrate von Hepatitis-C-Viren bei Hämophilie-Patienten untersucht, die nicht-inaktivierte Faktorpräparate erhalten hatten. Die Prävalenz von nachweisbaren Hepatitis-C-Viren liegt hier bei über 98 % (36). Diese hohe Prävalenz erhält gerade dadurch an Bedeutung, dass eine HIV / HCV-Koinfektion das Risiko schwerer Lebererkrankungen erhöhte (33).

Neben der Morbidität bildet der Survey von Schramm et al. auch die Todesursachen von Hämophilie A- und B-Patienten im historischen Vergleich ab. Mitte der 90iger Jahre des letzten Jahrtausends lag die HIV-bedingte Sterberate bei über zehn Fällen pro Jahr und 1000 Patienten mit Hämophilie A oder B. Aufgrund der besseren Behandlungsmöglichkeiten von HIV-Infektionen und der verminderten Infektionsrate durch Blutprodukte nahm die Sterberate deutlich ab und betrug im Jahr 2009 / 2010 weniger als 1 je 1000 Patienten mit Hämophilie A oder B (33). Die Sterberate aufgrund von Lebererkrankungen wird in dem Survey ebenfalls dargestellt. Im Gegensatz zu den HIV-bedingten Todesursachen schwanken die Sterberaten

aufgrund von Leberzirrhose über den Zeitraum von 1993 / 1994 bis 2009 / 2010, so dass keine allgemeine Tendenz auszumachen ist. Die letzten vier Erhebungen zeigen einen leichten, nicht signifikanten Abwärtstrend. Im Jahr 2009 / 2010 ist von den 9448 in der Erhebung gemeldeten Patienten ein Patient an den Folgen einer Lebererkrankung verstorben. Diese beiden Beispiele machen deutlich, dass Hämophilie A-Patienten neben ihrer erblich bedingten Grunderkrankung häufig weitere Lasten zu tragen haben. Auch wenn die die Behandlungsmöglichkeiten der Begleiterkrankungen immer besser werden, bleibt das vorrangige Ziel der Vermeidung von Neuinfektionen bestehen.

Natürlicher Krankheitsverlauf

Hämophilie-Patienten hatten vor Einführung der Behandlung mit Faktorpräparaten 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 (10). Die meisten Patienten starben vor Erreichen des 20. Lebensjahres an unstillbaren spontanen oder traumatisch bedingten inneren Blutungen. Häufige Todesursache waren intrakranielle Blutungen (10).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Ziele der Behandlung von Hämophilie A-Patienten umfassen insbesondere

- die Vermeidung von Blutungen,
- die erfolgreiche Stillung von Blutungen,
- die Reduktion oder Vermeidung von blutungsbedingten Komplikationen,
- die Prävention von langfristigen Folgeschäden bzw. die Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen sowie
- die Integration des Patienten in ein normales soziales Leben (1).

Über diese Therapieziele hinaus oder zur Unterstützung dieser Therapieziele ergibt sich ein therapeutischer Bedarf für Hämophilie A-Patienten in Bezug auf

- die Verbesserung der durch die Erkrankung und die Therapie eingeschränkten Lebensqualität,
- die Verbesserung der Therapieadhärenz bzw. -compliance,

- die weitere Verbesserung der Produkt-Qualität und Produkt-Sicherheit (z. B. Reduktion des Hemmkörperisikos, Reduktion allergischer bzw. anaphylaktischer Reaktionen),
- einen weniger belastenden Applikationsweg (bisher nur intravenös),
- eine Reduktion der Applikationshäufigkeit bei der Prophylaxe (aktuell alle 2 - 3 Tage wegen relativ kurzer Faktor VIII-Halbwertszeit),
- Verbesserungen bei der Handhabung (z. B. hohe Temperaturstabilität bei der Lagerung und physikalisch / chemische Stabilität nach Rekonstitution) und
- die möglichst weitgehende Sicherstellung der lückenlosen Verfügbarkeit der Faktor VIII-Präparate, mit der die ständige Versorgung gewährleistet ist.

Neben der Reduktion der Applikationshäufigkeit, die weiteren Neuentwicklungen vorbehalten bleibt, besteht ein bedeutender therapeutischer Bedarf in der Reduktion des Hemmkörperisikos. Bisher existieren keine Belege, dass sich die verschiedenen zugelassenen Faktor VIII-Präparate beim Hemmkörperisiko unterscheiden.

Nachfolgend wird beschrieben, in welchen Bereichen Turoctocog alfa (NovoEight®) im Besonderen einen therapeutischen Bedarf deckt.

Temperaturstabilität bei Aufbewahrung außerhalb des Kühlschranks

Von großer Relevanz für den Patienten mit Hämophilie A können die maximalen Temperaturen sein, bei denen eine Aufbewahrung des Präparates außerhalb des Kühlschranks möglich ist. Die in den Fachinformationen der bisher verfügbaren rekombinant hergestellten Faktor VIII-Präparate angegebene Maximaltemperatur von 25° C (37-41) kann mit Einschränkungen bei der Lebensführung einhergehen, wenn der Patient in den heißen Sommermonaten oder auf Reisen in Länder mit heißer Witterung für eine geeignete Kühlung sorgen muss. Dies kann den Aktionsradius oder die Handlungsspielräume von Patienten mit Hämophilie A begrenzen, die eine regelmäßige prophylaktische Applikation benötigen und / oder Faktor VIII als Notfallpräparat mit sich führen müssen.

Der diesbezügliche therapeutische Bedarf (Integration des Patienten mit Hämophilie A in ein normales soziales Leben) wird mit Turoctocog alfa (NovoEight®) dahingehend gedeckt, dass aufgrund der höheren Maximaltemperatur von 30° C für die Aufbewahrung außerhalb des Kühlschranks Maßnahmen zur Gewährleistung einer ordnungsgemäßen Lagerung in deutlich weniger Situationen notwendig werden als bei anderen rekombinant hergestellten Faktor VIII-Präparaten.

Chemische und physikalische Stabilität nach Rekonstitution

Eine weitere besondere Eigenschaft von Turoctocog alfa (NovoEight®) sind die in der Fachinformation wiedergegebenen Daten zur maximalen Dauer der chemischen und physikalischen Stabilität nach der Rekonstitution. Die chemische und physikalische Stabilität bei der Anwendung von Turoctocog alfa wurde gezeigt für

- 4 Stunden bei Aufbewahrung bei $\leq 30^{\circ}\text{C}$ und
- 24 Stunden bei Aufbewahrung bei $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ (42).

In den Fachinformationen zu Moroctocog alfa (ReFacto[®] AF;(41)) oder Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate[®];(38)) werden diesbezüglich jeweils nur drei Stunden bei 25°C angegeben. Die Fachinformationen zu Octocog alfa der zweiten rFVIII-Generation (Kogenate[®];(40), Helixate[®] NexGen;(39)) enthalten hierzu spezielle Angaben in Bezug auf die Lösung in PVC Beuteln für die kontinuierliche Infusion („Die chemische und physikalische Stabilität der Lösung konnte jedoch während in vitro Studien für 24 Stunden bei einer Temperatur von 30°C in PVC Beuteln für die kontinuierliche Infusion gezeigt werden.“) und allgemeine Ausführungen ohne Temperaturangabe („Nach Rekonstitution konnte die chemische und physikalische Stabilität der Lösung während in vitro Studien für 3 Stunden gezeigt werden.“). Zu Octocog alfa der ersten rFVIII-Generation (Recombinant Antihämophilie Faktor;(38)) werden keine entsprechenden Angaben in der Fachinformation gemacht.

Die chemische und physikalische Stabilität ist Voraussetzung, um eine längere Aufbewahrungszeit nach Rekonstitution zu ermöglichen. Dies ist beispielsweise für Hämophilie A-Patienten relevant, wenn sich die Injektion unvorhergesehen nach Rekonstitution verzögert.

Versorgungssicherheit

In Deutschland liegt der Verbrauch an Faktor VIII-Präparaten derzeit bei 689,2 Mio I.E. p.a. und wird zu 55 % durch rekombinant hergestellte Faktor VIII-Präparate gedeckt (43). Hieraus wird deutlich, dass der Bedarf an Faktor VIII-Präparaten nur mit Hilfe von rekombinant hergestellten Faktor VIII-Präparaten gedeckt werden kann. Zugleich ist das Versorgungssystem auf einen relativ hohen Marktanteil für die aus Plasma hergestellten Faktor VIII-Präparate ausgerichtet und somit von einem kontinuierlichen Spendeaufkommen abhängig.

Im Falle von nennenswerten Liefer- oder Produktionsausfällen in Teilbereichen der aktuell stabilen Faktor VIII-Versorgung sind kurzfristig eintretende Versorgungsengpässe denkbar. Hieraus können sich gravierende Konsequenzen entwickeln, wenn die Faktor VIII-Therapie von Patienten mit Hämophilie A beispielsweise bei Auftreten von Blutungen nicht mehr möglich sein sollte. In derartigen Situationen kann eine weitere eigenständige Faktor VIII-Produktion von immenser Bedeutung für die lückenlose Versorgung der Patienten mit Faktor VIII-Präparaten sein.

Dass es sich hierbei um realistische Szenarien handelt, zeigt die vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) anlässlich der ersten Fälle der Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK) in Europa angestoßene Diskussion um die Sicherstellung der Versorgung mit Blutprodukten. Auch haben Infektionswellen mit bis dato unbekanntem Erregern oder mit bislang eher regional auftretenden Erregern in den jüngst zurückliegenden Jahren mehrfach zur Anordnung der Rückstellung von Personen von der Blutspende geführt. Nicht zuletzt

kann im Fall einer Influenza-Pandemie das Spendeaufkommen in Deutschland spürbar beeinträchtigt werden-

Mit dem Markteintritt von Turoctocog alfa (NovoEight) erhöht sich die Verfügbarkeit an Faktor VIII-Präparaten - unabhängig vom Spendeaufkommen und auf dem höchsten derzeit verfügbaren Sicherheitsniveau.

Fazit

Zusammenfassend ergibt sich im Vergleich zu den bisher in Deutschland verfügbaren rekombinant hergestellten Faktor VIII-Präparaten durch Turoctocog alfa (NovoEight®) eine Deckung des therapeutischen Bedarfs über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in folgenden Situationen:

- Wenn die Raum- oder Umgebungstemperatur über 25° C ansteigt (z. B. bei Reisen in entsprechende Länder oder beim tagtäglichen Mitführen eines Faktor VIII-Präparates zur Notfallbehandlung in der heißen Jahreszeit): Maximaltemperatur für die Aufbewahrung außerhalb des Kühlschranks 30° C
- Wenn sich die Injektion unvorhergesehen nach Rekonstitution verzögert: chemische und physikalische Stabilität je nach Aufbewahrungstemperatur bis zu vier Stunden bzw. 24 Stunden.
- Für den Fall von Lieferengpässen aufgrund eines bedeutsamen Rückganges an Spendeaufkommen: zusätzliche Produktionsstätte und -linie für Faktor VIII-Präparate, unabhängig vom Spendeaufkommen und auf dem höchsten derzeit verfügbaren Sicherheitsniveau zur Sicherstellung der lückenlosen Versorgung.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die angeborene Hämophilie A stellt nach dem von-Willebrand-Syndrom die häufigste Form von Blutgerinnungsstörungen dar. Aufgrund des X-chromosomalen rezessiven Erbgangs ist fast ausschließlich das männliche Geschlecht von dieser Erkrankung in einer Weise betroffen, die eine Faktor VIII-Substitutionsbedürftigkeit zur Folge hat. Frauen können Überträgerinnen des veränderten Gens sein mit zugleich reduzierter Faktor VIII-Aktivität, die jedoch gering ausgeprägt ist (Median 0,60 I.E. / ml; Bereich 0,05 - 2,19 I.E. / ml) und somit in der Regel keine Faktor VIII-Substitution erfordert (44). Die Hämophilie A wird in drei Schweregrade eingeteilt:

- milde Hämophilie A
- mittelschwere Hämophilie A
- schwere Hämophilie A

Die Angaben zur Inzidenz beziehen sich auf männliche Neugeborene, die Angaben zur Prävalenz wurden in der systematischen Literaturrecherche getrennt für Kinder / Jugendliche und Erwachsene identifiziert. Eine weitere Differenzierung der Prävalenz in Altersklassen ist den verfügbaren Publikationen für Deutschland nicht zu entnehmen.

Inzidenz

In der Literatur finden sich verschiedene Hinweise, dass die Inzidenz der Hämophilie A unabhängig von verschiedenen Ethnien ist. So kommen Stonebraker et al. unter Verweis auf mehrere Quellen zu dem Schluss, dass die Inzidenz der Hämophilie A für sämtliche Populationen und ethnische Gruppen dieselbe sei (45). Chan et al. hingegen sehen einen Hinweis dafür, dass die Inzidenz der Hämophilie A in der chinesischen Population geringfügig niedriger sei als in der kaukasischen Population (46). Hierbei handelt es sich jedoch um eine humangenetische Betrachtung und nicht um eine epidemiologische Studie. In der Gesamtbewertung der Angaben aus der Literatur wird davon ausgegangen, dass eine Übertragbarkeit von Angaben zur Inzidenz der Hämophilie A aus anderen Ländern auf Deutschland grundsätzlich gewährleistet ist, daher erfolgte die Suche ohne Einschränkungen auf das Land oder die Region der Erhebung. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten zehn Jahre eingegrenzt.

Von den zwei im Rahmen der systematischen Recherche identifizierten Studien enthielt eine Studie nur Inzidenzangaben gemeinsam für Hämophilie A und B (47). Da das Verhältnis von Hämophilie A und B innerhalb der schwedischen Studienpopulation nicht angegeben wurde, ist diese Studie nur bedingt geeignet, die Inzidenz der Hämophilie A zu beschreiben. Die zweite identifizierte Studie ist eine populationsbasierte Vollerhebung aus Taiwan und gibt die Inzidenz der Hämophilie A für die männliche Bevölkerung an (48).

Die mittlere Ein-Jahres-Inzidenz der Hämophilie A für männliche Neugeborene wird von Tu et al. von 1978 bis 2007 in 5 - Jahres-Zeiträumen retrospektiv beschrieben. Die durchschnittliche Inzidenz je 100 000 männliche Neugeborene bewegte sich in diesen insgesamt sechs 5-Jahres-Zeiträumen zwischen 8,6 und 10,3 ($9,3 \pm 0,7$). Dies entspricht einer durchschnittlichen Inzidenz von 1:10 752 männliche Neugeborene.

In der epidemiologischen Studie von Tu et al. werden die neudiagnostizierten Fälle mit Hämophilie A auf alle männliche Neugeborene im gleichen Jahr bezogen. Während die schwere Hämophilie A zumeist in den ersten Lebenswochen diagnostiziert wird, werden Patienten mit mittelschwerer bis milder Hämophilie A teilweise nicht im ersten Lebensjahr diagnostiziert. Einer deutschen Untersuchung zufolge wird die schwere Hämophilie A durchschnittlich nach sieben Monaten, der mittlere Schweregrad nach zwölf Monaten und der

milde Schweregrad nach 44 Monaten diagnostiziert (9). Der Zeitpunkt der Diagnosestellung dürfte allerdings länderspezifisch unterschiedlich ausfallen und ist für Taiwan nicht bekannt. Die tendenziell früher diagnostizierten Schweregrade der Hämophilie A machen in der prävalenten Studienpopulation von Tu et al 57,6 % (schwere Hämophilie A) bzw. 13,2 % (mittelschwere Hämophilie A) aus, während die milde Form der Hämophilie A mit 29,2 % vertreten war. Die milde Form der Hämophilie A wird insbesondere dann früh diagnostiziert, wenn bei entsprechender Familienanamnese ein labordiagnostisches Screening durchgeführt wird oder im frühen Lebensalter chirurgische Eingriffe notwendig sind. Somit ist insgesamt von einer Unterschätzung der Angaben von Tu et al. zur Inzidenz auszugehen.

Die Untersuchung von Lövdahl et al. basiert auf einer Verknüpfung mehrerer schwedischer nationaler und regionaler Register. Zur Ermittlung der Inzidenz werden die bis 2009 männlichen Neugeborenen des National Board of Health and Welfare and Statistics Sweden (SCB) zu Grunde gelegt. Für die Inzidenz der Hämophilie A und B gemeinsam berichten Lövdahl et al. einen gleitenden 3-Jahres Durchschnitt, der zwischen 1:2778 und 1:4762 männliche Neugeborene schwankt. Bei einem geschätzten Anteil von 15 % Hämophilie B ergibt sich hieraus für die Hämophilie A eine Inzidenz von 1:3268 bis 1:5602 männliche Neugeborene (47).

Zur Diskussion der Angabe aus den in der systematischen Recherche gefundenen epidemiologischen Studien wurden die von Tu et al. 2013 und Lövdahl et al. 2013 beschriebenen Inzidenzen mit weiteren öffentlich kursierenden Angaben verglichen. Hierbei handelt es sich um Angaben, die zwar öfters zitiert werden, deren Ursprung allerdings teilweise weit zurückreicht oder gar nicht mit Primärquellen belegt ist, so dass diese Angaben in der systematischen Literaturrecherche nicht identifiziert wurden.

Eine der frühesten Quellen, auf die häufig Angaben zur Inzidenz von Hämophilie A zurückgehen, ist eine Untersuchung von Lewis et al aus dem Jahr 1963. Auf Basis von 150 Patienten mit Hämophilie A in der Bevölkerung von Pittsburgh wurde die Inzidenz der Hämophilie A in den Vereinigten Staaten auf mindestens 1:10 000 geschätzt (49). Vergleichbare Einschätzungen finden sich in weiteren älteren Publikationen. Stevenson und Kerr gehen von einer Inzidenz von 1:8333 bis 1:10 000 aus (50). Für Deutschland existieren ältere Schätzungen von 1:10 000 Männer (51) bzw. 1:9091 Männer (52).

Die WFH geht in ihren Behandlungsleitlinien - ohne weitere Benennung einer Primärquelle - von einer Inzidenz der Hämophilie in Größenordnung von 1:10 000 Neugeborenen *insgesamt* aus, wobei 80 - 85 % auf die Hämophilie A entfielen (6). Unter Annahme einer gleichen Anzahl männlicher und weiblicher Neugeborenen entspräche dies einer Inzidenz der Hämophilie A von 1:6250 bis 1:5882 männliche Neugeborene.

An anderer Stelle gibt die WFH die Inzidenz der Hämophilie A mit einer Spanne von 1:5000 bis 10 000 männliche Neugeborene an (53).

Die bestehenden Unsicherheiten zur Inzidenz der Hämophilie A sind vermutlich auf den unterschiedlichen Erfassungsgrad der Hämophilie A-Patienten in den jeweiligen Studien

zurückzuführen (12). Die unterschiedlichen Erfassungsgrade wiederum können durch diejenigen Patienten bedingt sein, deren Erkrankung erst in einem längeren Zeitpunkt nach der Geburt diagnostiziert wurde, was bei leichteren Formen der Hämophilie A häufig der Fall ist.

Angaben zur Substitutionspflicht mit Faktor VIII-Präparaten finden sich bei den Untersuchungen zur Inzidenz der Hämophilie A nicht. Möglicherweise fließen daher auch Patienten mit Hämophilie A in die Angaben zur Inzidenz ein, bei denen eine Gabe von Faktor VIII-Präparaten nicht notwendig ist. Da die Inzidenz nicht zur Ermittlung der Zielpopulation herangezogen wird, hat diese mögliche Überschätzung indes keinen Einfluss auf die ermittelte Anzahl substituionspflichtiger Patienten mit Hämophilie A.

Prävalenz

Bei der Betrachtung der Prävalenz der Hämophilie A ist zu berücksichtigen, dass diese auch von Faktoren beeinflusst wird, die länderspezifisch sehr unterschiedlich ausfallen. Beispielhaft seien der Zugang von Hämophilie A-Patienten zu einer Substitutionstherapie oder eine unterschiedliche Sterblichkeit der mit HIV-infizierten Hämophilie A-Patienten genannt. In Folge dessen variiert die Prävalenz zwischen verschiedenen Ländern erheblich (45, 48). In die systematische Literaturrecherche wurden daher nur Publikationen eingeschlossen, die Angaben zur Patientenanzahl oder Prävalenz der Hämophilie A in Deutschland machen. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten zehn Jahre begrenzt. Diese Einschränkung wurde vor dem Hintergrund vorgenommen, dass sich der Einfluss der Mortalität von HIV-Infektionen auf die Prävalenz durch neue Therapieoptionen deutlich verringert hat (33).

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden sechs Publikationen identifiziert. Eine Publikation beschreibt betroffene Patienten in 27 von 37 bekannten ostdeutschen Behandlungseinrichtungen (54). Da nicht mit Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass das ostdeutsche Kollektiv die gesamtdeutsche Population der Hämophilie A-Patienten repräsentativ beschreibt, wurde diese Arbeit nicht berücksichtigt. Weitere vier der sechs Publikationen sind von einer Autorengruppe verfasst (33, 55-57). Seit mehreren Jahrzehnten werden verschiedene Angaben zu Morbidität und Mortalität von Hämophilie-Patienten in Deutschland publiziert. Dabei werden teilnehmende Behandlungszentren zu den verschiedenen Angaben befragt. Die Rücklaufquote ist von Jahr zu Jahr verschieden. Eine Abschätzung, wie viele der Hämophilie-Patienten mit den Befragungen abgebildet wurden, ist aus den jeweiligen Publikationen nicht ersichtlich. Damit ist auch eine Hochrechnung auf die Population aller Hämophilie A-Patienten in Deutschland nicht durchführbar. Die verbleibende Publikation ist die Veröffentlichung von Berichten des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI), die für die Abschätzung der Prävalenz von Hämophilie A herangezogen wird (58).

Es handelt sich dabei um Registerdaten des Deutschen Hämophilieregisters (DHR). Das Register stellt Daten über die gemeldeten Angaben nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG) zu Patienten mit angeborenen Hämostasestörungen im Internet zur Verfügung. Es werden ausschließlich substituionsbedürftige Hämophilie A Patienten abgebildet. Die Patienten sind

nach der Art ihrer Hämophilie, nach dem Schweregrad der Erkrankung und dem Vorhandensein von Hemmkörpern aufgeführt. Zusätzlich erfolgt eine Einteilung in zwei Altersklassen: Kinder und Jugendliche sowie Erwachsene. Neben den Patientencharakteristika ist der Verbrauch an Faktor VIII-Präparaten getrennt nach aus Plasma gewonnenen und rekombinant hergestellten Produkten als Summe in der jeweiligen Gruppe aufgeführt.

Die Daten des DHR sind nicht vollständig, wobei der Füllstand jährlich variiert. So wurden für das Jahr 2011 bisher 3062 Hämophilie A-Patienten gemeldet, während es für 2010 3400 Patienten waren. Mittels einer Hochrechnung soll daher im Folgenden die Prävalenz der Hämophilie A in Deutschland geschätzt werden (Tabelle 3-B). Da sich die Prävalenz der Hämophilie A innerhalb eines Jahres kaum verändert, wurden aufgrund des besseren Füllstandes die Registerdaten für das Jahr 2010 verwendet. Anhand des Protokolls der 11. Sitzung des DHR-Ausschusses wird ersichtlich, dass zum Jahr 2010 108 der 118 registrierten Einrichtungen und somit 92 % Daten an das DHR-Register gemeldet haben (59). Nach fernmündlicher Auskunft des DHR handelt es sich hierbei um den finalen Füllstand, da die Nachmeldefrist inzwischen abgelaufen ist. Die Abschätzung des Füllstandes der Registerdaten wird anhand des prozentualen Anteils der teilnehmenden Zentren vorgenommen.

Ausgehend von den 3400 für das Jahr 2010 gemeldeten substitutionsbedürftigen Hämophilie A-Patienten (92 %) ergibt sich für alle substitutionsbedürftigen Hämophilie A-Patienten ein Wert von 3696 Patienten. Nach Angaben des statistischen Bundesamtes bestand die männliche Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2010 aus 40 112 425 Personen (Stichtag: 31.12.2010) (60). Damit lässt sich eine Prävalenzrate von 9,21 je 100 000 männliche Einwohner für die Hämophilie A in Deutschland ermitteln. In der Tabelle 3-B wird eine nach Schweregrad und Vorkommen von Hemmkörperbildung differenzierte Darstellung der Hämophilie A-Patienten gezeigt. Die Angaben zur Größe der gesamten Population in jeder Altersgruppe basieren auf einer Veröffentlichung des Statistischen Bundesamtes.

Patienten mit Hemmkörper machen 3,2 % der substitutionsbedürftigen Hämophilie A-Patienten aus. Bezogen auf die substitutionsbedürftigen Patienten ohne Hemmkörperbildung haben die meisten Patienten eine schwere Hämophilie (64,4 %). Die mittelschwere Hämophilie A ist mit 15,5 % deutlich seltener und Patienten mit milder bzw. leichter Hämophilie A repräsentieren den restlichen Anteil von 20,1 %.

Tabelle 3-B: Patientenanzahl und Prävalenz der substitutionspflichtigen Hämophilie A je Altersgruppe in Abhängigkeit vom Schweregrad, Jahr 2010: Hochrechnung nach DHR

Patientengruppe	Im DHR gemeldete Hämophilie A-Patienten ^a	Hochrechnung Hämophilie A-Patienten ^b	Prävalenzrate (je 100 000 männliche Einwohner) ^c
Kinder und Jugendliche mit Hämophilie A ohne Hemmkörper	1016	1104	16,14
- mit leichter Hämophilie A (> 5 % Restaktivität)	185	201	2,94
- mit mittelschwerer Hämophilie A (> 1 % und ≤ 5 % Restaktivität)	144	157	2,29
- mit schwerer Hämophilie A (≤ 1 % Restaktivität)	687	747	10,91
Erwachsene mit Hämophilie A ohne Hemmkörper	2275	2473	7,43
- mit leichter Hämophilie A (> 5 % Restaktivität)	477	518	1,56
- mit mittelschwerer Hämophilie A (> 1 % und ≤ 5 % Restaktivität)	367	399	1,20
- mit schwerer Hämophilie A (≤ 1 % Restaktivität)	1431	1555	4,68
Kinder und Jugendliche mit Hämophilie A und Hemmkörpern	55	60	0,87
Erwachsene mit Hämophilie A und Hemmkörpern	54	59	0,18
Alle	3400	3696	9,21
a: Meldungen für das Jahr 2010			
b: Hochrechnung anhand des Füllstands von 92 %			
c: Basis: Bevölkerungsdaten des statistischen Bundesamts für die männliche Bevölkerung 2010, differenziert nach Altersgruppen < 18 Jahre und ≥ 18 Jahre			

Bei der Hochrechnung anhand des Anteils der meldenden Zentren wird die Annahme zugrunde gelegt, dass sich die meldenden und die nicht-meldenden Zentren hinsichtlich der Anzahl der jeweils betreuten Patienten nicht unterscheiden. Diese Annahme ist mit Unsicherheiten behaftet, da es auch vorstellbar ist, dass Zentren mit vielen Patienten ein routiniertes Meldeverfahren etabliert haben und tendenziell eher an das DHR melden als kleinere Zentren. Diese Einschätzung wurde auf Nachfrage vom DHR bestätigt, ohne dass jedoch die Patientenzahlen der nicht meldenden Zentren bekannt wären. Umgekehrt bedeutet

die Teilnahme eines meldenden Zentrums nicht automatisch die Meldung sämtlicher Patienten. Das gewählte Vorgehen beinhaltet demnach sowohl leicht unterschätzende als auch leicht überschätzende Faktoren. Zudem können über die Hochrechnung etwaige Unterschiede im Meldeverhalten von Einrichtungen für Erwachsene und für Kinder / Jugendliche nicht nachvollzogen werden. Um diesen Unsicherheiten zu begegnen werden die Ergebnisse der Hochrechnung aktuellen Zahlen aus dem morbiditätsadjustierten Risikostrukturausgleich (mRSA) gegenübergestellt.

In den Erläuterungen zum Festlegungsentwurf für das Jahr 2014 wird u.a. die Differenzierung der Berücksichtigung der Hämophilie im mRSA diskutiert und mit verschiedenen Rechenbeispielen versehen (61). Die Analysen zu Blutgerinnungsstörungen basieren auf einer Vollerhebung der berücksichtigungsfähigen Leistungsausgaben für 2011 und den Morbiditätsinformationen des Jahres 2010, um trotz der geringen Fallzahlen aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen. Ziel der Überarbeitung war es, für die Hämophilie eine Schweregraddifferenzierung in Form von Behandlungstagen vorzunehmen. Diese war in den vorangegangenen Jahren nicht möglich, da ein großer Teil der Verordnungen an Hämophilie-Präparaten nur in Form von Pseudo-Pharmazentralnummern (Pseudo-PZN) im Datensatz vorlag.

Im Rechenmodell werden Patienten mit Hämophilie anhand ihres Medikationsbedarfes in drei Haupt-Morbiditätsgruppen (HMG) eingeteilt. Die HMG035 („Hämophilie mit Dauermedikation“) beinhaltet Patienten mit 183 Behandlungstagen der entsprechenden Präparate. Die Modellrechnung für die HMG036 („Hämophilie mit Bedarfsmedikation“) in der Modellvariante 1c beinhaltet Patienten mit mindestens zehn Behandlungstagen. Die verbleibenden Patienten werden in die HMG043 („Hämophilie (Männer) ohne Dauer- oder Bedarfsmedikation“) eingruppiert (Tabelle 8, Modellvariante c in (61); Tabelle 3-C).

In den Erläuterungen zur Festlegung zum mRSA erfolgt eine Korrektur der im Festlegungsentwurf angegebenen Patientenzahlen, die einen Zuordnungsfehler beinhalteten (Tabelle 8, Modellvariante c in (61); Tabelle 3-C).

Die Schwellwerte für die vorgenommene Schweregraddifferenzierung nach Behandlungstagen wurden mit dem Ziel gebildet, die Vergleichbarkeit der Leistungsausgaben innerhalb der jeweiligen HMG zu gewährleisten. Durch die Bedingung von mindestens zehn Behandlungstagen für das Arzneimittelkriterium wird die Anzahl der erwachsenen Patienten unterschätzt, da Patienten mit einem Substitutionsbedarf von weniger als zehn Behandlungstagen nicht eingeschlossen sind. Für Kinder gilt in der Modellvariante 1c diese Einschränkung nicht, so dass auch Kinder ohne Substitutionsbedarf in die Ermittlung einfließen. In der Gesamtbewertung dieser gegenläufigen Effekte wird jedoch davon ausgegangen, dass die vorgenommene Gruppierung in etwa der vom G-BA definierten Population der *substitutionspflichtigen* Hämophilie A-Patienten entspricht. Die Tabelle 3-C enthält die Patientenzahlen entsprechend den Erläuterungen zur Festlegung, die in der ergänzten Spalte anteilig um 15,4 % Patienten mit Hämophilie B reduziert wurde. Dieser Anteil wurde anhand der für 2010 im DHR gemeldeten Patienten mit Hämophilie A (n = 3400) bzw. Hämophilie B (n = 620) ermittelt.

Tabelle 3-C: Differenzierung der Hämophilie A und B-Patienten nach Behandlungstagen

Patientengruppe	HMG	Operationalisierung der Patientengruppe	Im mRSA ermittelte Patientenzahl
Hämophilie mit Dauermedikation	HMG035	mindestens 183 Behandlungstage mit Faktor-Präparat	1944 ^a
Hämophilie mit Bedarfsmedikation	HMG036	mindestens 10 Behandlungstage mit Faktor-Präparat, keine Mindestgrenze für Kinder	2292 ^a
<i>Hämophilie (Männer) ohne Dauer- oder Bedarfsmedikation</i>	<i>HMG043</i>	<i>Übrige</i>	<i>4150^a</i>
Summe: Hämophilie mit Substitutionsbedarf	HMG035 und HMG036	mindestens 10 Behandlungstage mit Faktor-Präparat, keine Mindestgrenze für Kinder	4236
Summe: Hämophilie A mit Substitutionsbedarf (84,6 %^b)	HMG035 und HMG036	mindestens 10 Behandlungstage mit Faktor-Präparat, keine Mindestgrenze für Kinder	3584
a: Tabelle 8, Modellvariante c in: Bundesversicherungsamt 2013 (61)			
b: Paul-Ehrlich-Institut 2013 (58)			

Die Angaben zu den Patientenzahlen aus dem Festlegungsentwurf zum mRSA entstammen sachlogisch bereits der GKV-Population. Die Anzahl der anhand des DHR-Registers geschätzten Patienten muss noch anteilig um diejenigen Patienten reduziert werden, die nicht in der GKV versichert sind. Hierzu wird von einem Anteil von 90 % der Bevölkerung ausgegangen, die gesetzlich versichert ist. Hieraus ergeben sich 3326 substitutionspflichtige Hämophilie A-Patienten aus dem DHR und 3584 substitutionspflichtige Hämophilie A-Patienten aus den Erläuterungen zur Festlegung zum mRSA.

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. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Entwicklung der Inzidenz

Veränderungen der Inzidenz der Hämophilie A können durch mehrere Faktoren eintreten. Hierbei kommen die folgenden Aspekte grundsätzlich in Frage:

- Veränderung der Neumutationsrate

- Veränderung bei Schwangerschaftsabbrüchen aufgrund pränatal diagnostizierter Hämophilie A
- Veränderungen im Bereich der Präimplantationsdiagnostik (62)
- demografische Veränderungen

Eine Besonderheit der Hämophilie A ist die hohe Neumutationsrate des Faktor VIII-Gens von $2 - 5 \times 10^{-5}$ (63). Eine veränderte Neumutationsrate könnte sich sowohl steigernd als auch mindernd auswirken. Veränderungen von Neumutationsraten wirken sich allerdings erst nach sehr langen Zeiträumen aus, innerhalb des zu prognostizierenden Zeitraums von fünf Jahren ist von einem vernachlässigbaren Effekt auf die Inzidenz der Hämophilie A auszugehen. Zudem sind der Literatur keine Hinweise auf die Veränderung der Neumutationsrate bei Hämophilie A zu entnehmen.

Auch bezüglich der Entwicklung von Schwangerschaftsabbrüchen aufgrund pränatal diagnostizierter Hämophilie A konnten in der Literatur keine Hinweise auf eine Veränderung gefunden werden. Eine schwedische Beobachtungsstudie mit einer Kohorte aller im Jahre 1968 noch lebenden und vor 2009 geborenen schwedischen Hämophilie-Patienten findet vielmehr keinen Einfluss der pränatalen Diagnostik auf die Geburtenrate mit Hämophilie (47). Eine wesentliche Änderung der Inzidenz der Hämophilie A in den nächsten fünf Jahren durch Schwangerschaftsabbrüche wird daher nicht angenommen.

Die Präimplantationsdiagnostik wurde in Deutschland im Jahre 2011 gesetzlich neu geregelt. Gleichwohl hatten die Überträgerinnen des Gendefekts zuvor bereits Möglichkeiten, bei einem entsprechenden Wunsch die Präimplantationsdiagnostik vornehmen zu lassen. Eine wesentliche Änderung der Inzidenz der Hämophilie A in den nächsten fünf Jahren durch die Präimplantationsdiagnostik wird daher nicht angenommen.

Hinsichtlich einer Veränderung der Inzidenz in den nächsten fünf Jahren durch demografische Veränderungen wurde eine Modellierung der Inzidenzentwicklung unter der Annahme einer Inzidenzrate von 1:5000 bis 1:10 000 durchgeführt. Da die Inzidenz durch die Anzahl der männlichen Neugeborenen beeinflusst wird, erfolgte eine Modellierung auf Basis der 12. Bevölkerungsvorausberechnung für die Jahre 2014, 2015, 2016, 2017 und 2018 (64). Die Ergebnisse werden in der Tabelle 3-D dargestellt. Die Ergebnisse zeigen, dass für die nächsten fünf Jahre auch aufgrund der erwarteten demografischen Entwicklung kein Einfluss auf die Inzidenz der Hämophilie A zu erwarten ist.

Zusammenfassend ist bei der Inzidenz der Hämophilie A keine wesentliche Änderung in den nächsten fünf Jahren zu erwarten.

Tabelle 3-D: Modellierung Inzidenzentwicklung

Jahre	Männliche Neugeborene ^a	Inzidenz ^b
2014	339 000	31-61
2015	339 000	31-61
2016	340 000	31-61
2017	340 000	31-61
2018	340 000	31-61

^a Auf Basis der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Statistisches Bundesamt 2013 (64)

^b Modellhafte Berechnung auf Basis einer Spanne von 1:5000 bis 1:10 000 (Annahmen: 90 % GKV versichert, keine Einschränkungen in Hinblick auf Substitutionsbedarf)

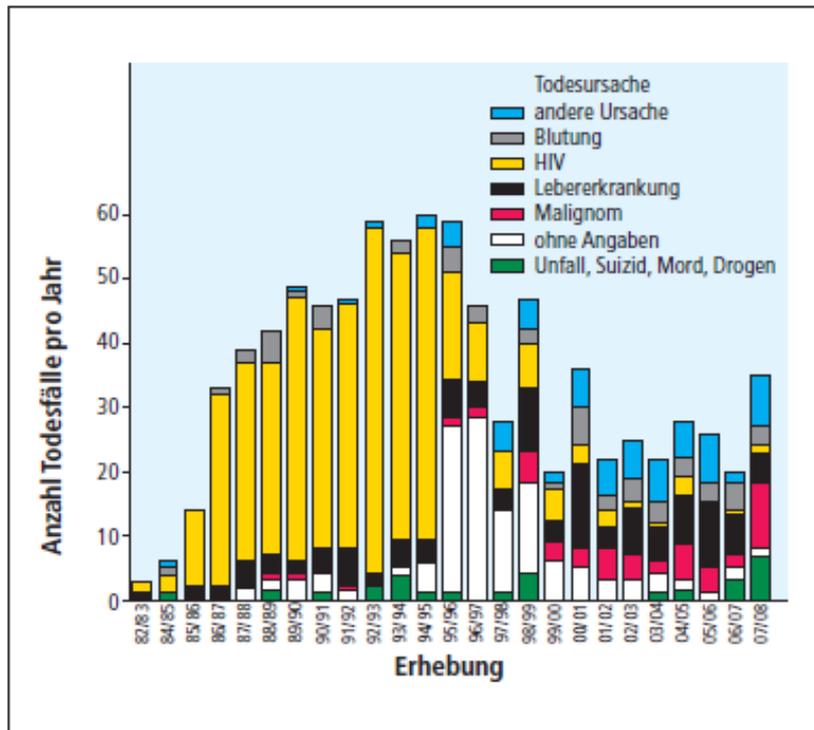
Entwicklung der Prävalenz

Die Prävalenz der Hämophilie A kann - bei unveränderter Inzidenz - durch Veränderungen der Mortalität beeinflusst werden. Hierbei ist die Mortalität aufgrund der Hämophilie A selbst sowie aufgrund von Ko-Infektionen zu unterscheiden.

Bis Mitte der Neunziger Jahre des vorherigen Jahrhunderts erhöhten verschiedene Infektionen die Mortalitätsrate von Hämophilie A Patienten deutlich (33). Die Erkrankung an AIDS war mehr als zehn Jahre die Haupttodesursache bei Hämophilie-Patienten (56). Auf Basis der eingeführten Sicherheitsmaßnahmen gegen die Kontamination mit Erregern ist derzeit nicht mit Neuinfektionen durch bekannte Erreger wie HIV oder Hepatitis-C zu rechnen.

Für die bereits infizierten Patienten stehen seit geraumer Zeit hochpotente Therapieoptionen zur Verfügung. Hierdurch ist in der Vergangenheit die Lebenserwartung dieser Patienten deutlich gestiegen. Ein darüber hinausgehender therapeutischer Fortschritt in der Behandlung von HIV- und Hepatitis-C-Infektionen, der die Prävalenz der Hämophilie A in den nächsten fünf Jahren beeinflusst, ist nicht abzusehen. Einen Überblick über die Todesursachen von Hämophilie-Patienten von 1982 bis 2008 ergibt sich aus Abbildung 3-5.

Abbildung 3-5: Todesursachen von Hämophilie-Patienten



Quelle: Krebs et al. 2009 (56)

Auch die Sterblichkeit aufgrund der Grunderkrankung selbst wird die Entwicklung der Prävalenz nicht beeinflussen, da davon ausgegangen wird, dass Hämophilie-Patienten inzwischen eine fast normale Lebenserwartung haben (56). In der Gesamtbetrachtung ist demnach davon auszugehen, dass aufgrund einer Veränderung der Mortalität in den zu prognostizierenden fünf Jahren kein Einfluss auf die Prävalenz der Hämophilie A ausgeübt wird.

Für die Einschätzung der Entwicklung der Prävalenz ist allerdings zu berücksichtigen, dass in Folge der HIV/HCV-Kontaminationen von Faktor VIII-Präparaten in der Vergangenheit zahlreiche Hämophilie A-Patienten bereits vorzeitig verstorben sind. Hierdurch sind die (heute) älteren Jahrgänge der Hämophilie A-Patienten dezimiert, woraus eine geringere Anzahl an Patienten resultiert, die durch einen natürlichen Tod versterben. Aktuell ist von einer Sterberate in Höhe von 0,38 % für Hämophilie A- und B-Patienten auszugehen (33). Bei der Modellierung der Entwicklung der Prävalenz wurde eine Gleichverteilung der Todesfälle bei Hämophilie A- und B-Patienten angenommen und die Sterberate von 0,38 % auf die Hämophilie A-Patienten angewendet. Eine mögliche Veränderung der Sterberate in den kommenden fünf Jahren wurde nicht berücksichtigt.

Weiterhin sind für die Einschätzung der Entwicklung der Prävalenz demografische Entwicklungen einzubeziehen, wonach in den nächsten Jahren mit einem Bevölkerungsrückgang zu rechnen ist. Für diesen demografischen Effekt wurde die

männliche Bevölkerung nach der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 1-W1) für die Jahre 2014, 2015, 2016, 2017, und 2018 zugrunde gelegt (64).

Die Ergebnisse zur Entwicklung der Prävalenz unter Berücksichtigung der derzeit verringerten Sterberate und des demografischen Effektes werden in der Tabelle 3-E dargestellt. Zur Modellierung wurde die in Tabelle 3-D angenommene Spanne für die Inzidenz (1:5000-1:10 000) sowie die Prävalenz für die männliche Gesamtbevölkerung auf Basis der Angaben des DHR (9,21:100 000) verwendet.

Trotz des in den kommenden fünf Jahren zu erwartenden Bevölkerungsrückgangs ist, bedingt durch eine aktuell verringerte Sterberate, eine Zunahme der Prävalenz der Hämophilie A in Höhe von ca. 0,5 % jährlich zu erwarten, was einem Patientenzuwachs von jährlich 17 - 18 Patienten entspricht.

Tabelle 3-E: Modellierung Prävalenzentwicklung

Jahre	Männliche Bevölkerung ^a	Prävalenz GKV-Versicherte ^b (untere Grenze)	Prävalenz GKV-Versicherte (obere Grenze)
2014	39 725 000	3339	3369
2015	39 661 000	3356	3387
2016	39 592 000	3374	3405
2017	39 517 000	3392	3423
2018	39 436 000	3410	3440

^a Auf Basis der 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, Statistisches Bundesamt 2013 (64); Basis: 31.12.2008
^b Annahme: 90% der männlichen Bevölkerung sind GKV versichert.
^c Prävalenzentwicklung unter Einbeziehen einer Sterberate von 0,38%/Jahr und einer Inzidenz von 1:10 000
^d Prävalenzentwicklung unter Einbeziehen einer Sterberate von 0,38%/Jahr und einer Inzidenz von 1:5000

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Turoctocog alfa (NovoEight®)	3326 - 3584

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Die Herleitung der Angaben in Tabelle 3-1 erfolgt auf zwei unterschiedlichen Wegen. Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche wurde die Prävalenz der Hämophilie A anhand der für 2010 im DHR gemeldeten Patienten ermittelt (58). Die Anzahl der gemeldeten Patienten wurde dabei entsprechend dem Anteil der im DHR meldenden Behandlungszentren hochgerechnet (59) und um den Anteil der nicht in der GKV-Versicherten Patienten reduziert.

Um den sich aus der Hochrechnung ergebenden Unsicherheiten zu begegnen wurde die ermittelte Patientenzahl abgeglichen mit den Angaben aus den Erläuterungen zur Festlegung zum mRSA 2014, die auf einer Vollerhebung der GKV-Patienten beruht.

Die Vorgabe des G-BA, dass es sich bei der Zielpopulation um substitutionspflichtige Patienten handelt wird bei beiden Rechenwegen eingehalten. Beim DHR werden ausschließlich Patienten mit einer Faktor VIII-Therapie gemeldet. Die als „Hämophilie A mit Substitutionsbedarf“ zusammengefassten Patientenpopulationen sind aufgrund der Definitionen des Festlegungsentwurfs zum mRSA 2014 dadurch gekennzeichnet, dass erwachsene Patienten mindestens zehn Behandlungstage mit einem Faktor-Präparat aufweisen, für Kinder besteht diese Einschränkung nicht. (61). Die so ermittelte Anzahl wurde anteilig um die Patienten mit Hämophilie B reduziert, der sich aus den für 2010 im DHR gemeldeten Patientenzahlen ergibt (58).

Die aus dem DHR sowie aus den Erläuterungen zur Festlegung zum mRSA ermittelten Angaben ergeben die dargestellte Spanne, für die von einer zutreffenden Ermittlung der Prävalenz gesetzlich Versicherter, substitutionspflichtiger Patienten mit Hämophilie A in Deutschland ausgegangen werden kann. Die so ermittelten substitutionspflichtigen Patienten mit Hämophilie A stellen gemäß der Zulassung von Turoctocog alfa (NovoEight®) die Zielpopulation in der GKV dar.

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie A-Patienten	Nicht quantifizierbar	3326 - 3584

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

Die Herleitung der Zielpopulation für Turoctocog alfa (NovoEight®) in Höhe von 3326 - 3584 Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie A-Patienten ergibt sich aus den Angaben des DHR sowie den Berechnungen gemäß den Erläuterungen zur Festlegung zum mRSA 2014 (vgl. Kapitel 3.2.3).

Der in Modul 4 beschriebene Zusatznutzen weist keine Unterschiede für Teilpopulationen bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens auf und erstreckt sich demnach auf die gesamte Zielpopulation.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für Inzidenz und Prävalenz:

Da für die Suche nach der Inzidenz und der Prävalenz teilweise unterschiedliche Annahmen getroffen wurden, wurde je eine systematische Literaturrecherche für die Inzidenz und die Prävalenz der angeborenen Hämophilie A in den zwei Literaturdatenbanken PubMed und Embase (Ovid) durchgeführt. Im Anschluss daran folgte eine strukturierte Handsuche bei verschiedenen Fachorganisationen (Homepage von PEI, WFH, DHR, DHG (Deutsche Hämophiliegesellschaft), IGH (Interessengemeinschaft Hämophiler), EHC (European Haemophilia Consortium), orphanet). Die Literaturverzeichnisse der Schlüsselpublikationen wurden auf weitere relevante Publikationen gescreent. Zusätzlich wurde bei den Schlüsselpublikationen in der Literaturdatenbank PubMed über ein Schneeballprinzip nach weiteren relevanten Publikationen gesucht, indem alle ähnlichen Publikationen über die Funktion „See all related citations in PubMed“ gesucht wurden. Alle gefundenen Publikationen wurden gefiltert. Im Anschluss an die Suche fand eine zweistufige Filterung statt. Auf jeder Stufe bewerteten zwei Reviewer unabhängig voneinander den Einschluss bzw. Ausschluss der Publikationen. Bei einer unterschiedlichen Einschätzung erfolgte eine

fachliche Diskussion und Einigung. In allen Fällen konnte eine Einigung erzielt werden, so dass kein dritter Reviewer hinzugezogen werden musste.

Die Tabellen Tabelle 3-F und Tabelle 3-G dokumentieren die Suche in der Literaturodatenbank PubMed. Die Recherche wurde am 01.08.2013 durchgeführt. Im letzten Schritt wurde ein Sprach- und Datumsfilter hinzugefügt. Es wurden nur Artikel berücksichtigt, die in Deutsch, Englisch oder Französisch verfasst wurden. Es wurde in dem Zeitraum vom 01.01.2003 bis zum 01.08.2013 gesucht.

Tabelle 3-F: Dokumentation der Suchstrategie mit Trefferanzahl der systematischen Recherche der Inzidenz in der Literaturodatenbank PubMed

	Term	Anzahl
Epidemiologie		
#1	incidence[mesh]	163 024
#2	incidence[tiab]	487 857
#3	incident[tiab]	42 605
#4	#1 OR #2 OR #3	594 891
Erkrankung		
#5	"Hemophilia A"[mesh]	16 907
#6	"hemophilia A"[tiab]	3182
#7	"haemophilia A"[tiab]	2269
#8	"factor VIII deficiency"[tiab]	315
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	17 793
Verknüpfung		
#8	#4 AND #9	670
Filter		
#9	#8 AND ("2003/01/01"[PDAT] : "2013/08/01"[PDAT]))	276

Tabelle 3-G: Dokumentation der Suchstrategie mit Trefferanzahl der systematischen Recherche der Prävalenz in der Literaturdatenbank PubMed

	Term	Anzahl
Epidemiologie		
	prevalence[mesh]	174 033
#2	prevalence[tiab]	355 646
#3	prevalent[tiab]	85 638
#4	#1 OR #2 OR #3 OR #4	474 266
Erkrankung		
#5	"Hemophilia A"[mesh]	16 907
#6	"hemophilia A"[tiab]	3182
#7	"haemophilia A"[tiab]	2269
#8	"factor VIII deficiency"[tiab]	315
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	17 793
Deutschland		
#10	germany[mesh]	120 408
#11	germany[tiab]	48 370
#12	german[tiab]	42 686
#13	#10 OR #11 OR #12	165 313
Verknüpfung		
#14	#4 AND #9	761
#15	#4 AND #13	182 887
#16	#4 AND #9 AND #13	37
Filter		
#17	#16 limit 2003 to current	15

Die Tabellen Tabelle 3-H und Tabelle 3-I dokumentieren die Suche in der Literaturdatenbank Embase (Ovid). Die Recherche wurde am 01.08.2013 durchgeführt. Im letzten Schritt wurde ein Sprach- und Datumsfilter hinzugefügt. Es wurden nur Artikel berücksichtigt, die in Deutsch, Englisch oder Französisch verfasst wurden. Es wurde in dem Zeitraum vom 01.01.2003 bis zum 01.08.2013 gesucht.

Tabelle 3-H: Dokumentation der Suchstrategie mit Trefferanzahl der systematischen Recherche der Inzidenz in der Literaturdatenbank Embase (Ovid)

	Term	Anzahl
Epidemiologie		
1	incidence/ or incidence.ti,ab. or incident.ti,ab.	754 477
Erkrankung		
2	hemophilia A/	15 990
3	"hemophilia A".ti,ab.	5277
4	"haemophilia A".ti,ab.	3282
5	"factor VIII deficiency".ti,ab.	415
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	17 282
Verknüpfung		
7	1 AND 6	754
Filter		
8	7 limit 2003 to current	492

Tabelle 3-I: Dokumentation der Suchstrategie mit Trefferanzahl der systematischen Recherche der Prävalenz in der Literaturdatenbank Embase (Ovid)

	Term	Anzahl
Epidemiologie		
1	prevalence/ OR prevalence.ti,ab. OR prevalent.ti,ab.	637 536
Erkrankung		
2	hemophilia A/	15 990
3	"hemophilia A".ti,ab.	5277
4	"haemophilia A".ti,ab.	3282
5	"factor VIII deficiency".ti,ab.	415
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	17 282
Deutschland		
7	germany/ or german.ti,ab. or germany.ti,ab.	171 738
Verknüpfung		
8	1 AND 6	724
9	1 AND 7	10 334
10	#1 AND #6 AND #7	24
Filter		
11	#10 limit 2003 to current	16

Die folgenden Arbeitsschritte wurden getrennt nach Inzidenz- und Prävalenz-Suche durchgeführt. Die gefundenen Publikationen aus PubMed und Embase wurden in eine Datenbank überführt und maschinell von Dubletten bereinigt. Darauf schloss sich der erste Filter an. Auf Basis von Titel und Abstract wurde über den Ein- bzw. Ausschluss der jeweiligen Publikation von zwei unabhängigen Reviewern entschieden. Im Anschluss wurden die Volltexte besorgt, um im Filter zwei die Entscheidung über Ein- bzw. Ausschluss erneut zu treffen. Die Abbildung 3-6 gibt in einem Flussdiagramm den Prozess der Filterung für die Ergebnisse der systematischen Recherche zur Inzidenz wieder. Die Abbildung 3-7 dokumentiert den Prozess für die Ergebnisse der systematischen Recherche zur Prävalenz.

Abbildung 3-6: Inzidenz: Prozess der Filterung

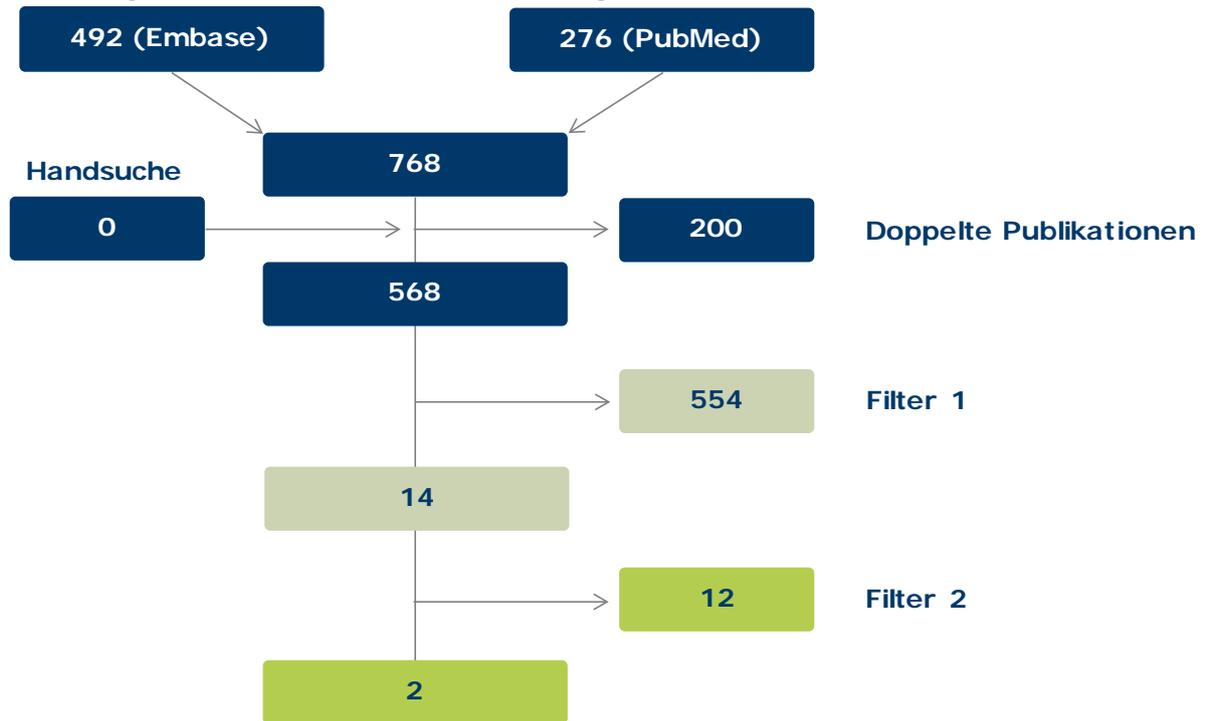
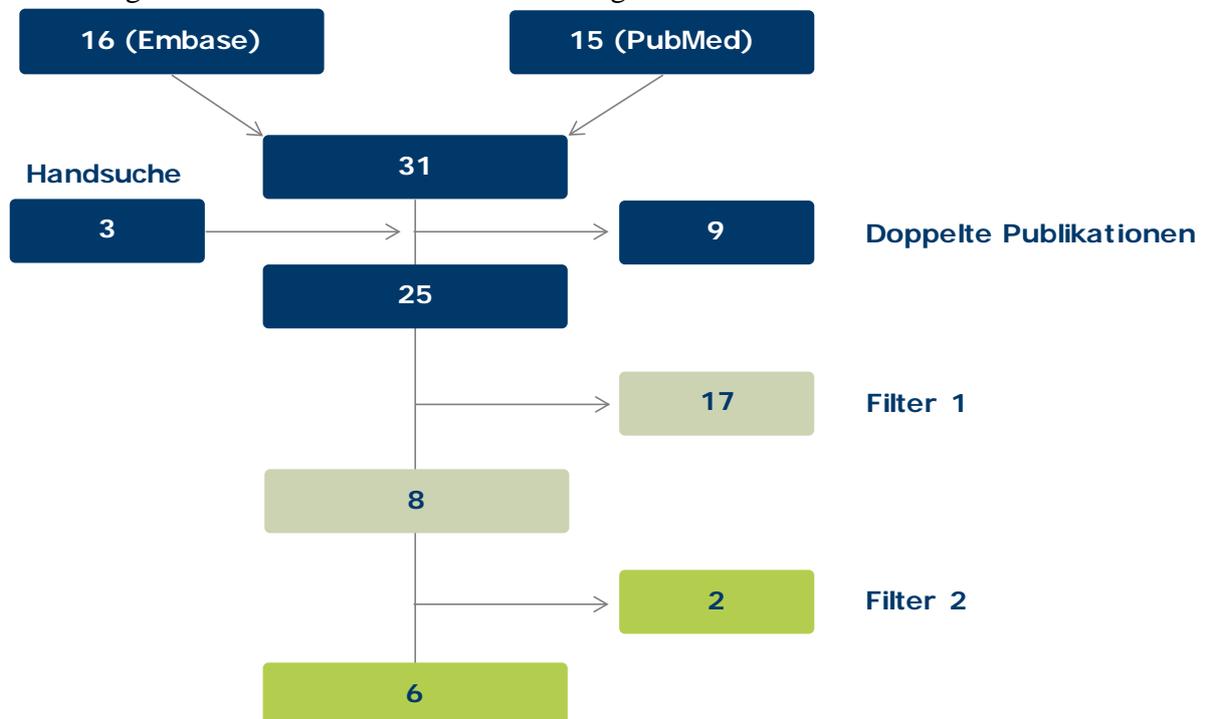


Abbildung 3-7: Prävalenz: Prozess der Filterung



In den folgenden Tabellen Tabelle 3-J und

Tabelle 3-K werden die verwendeten Ein- bzw. Ausschlussgründe in Kurzform für den ersten und den zweiten Filter beschrieben. Auch hier erfolgt eine getrennte Darstellung nach Inzidenz und Prävalenz.

Tabelle 3-J: Ein- und Ausschlussgründe Inzidenz Filter 1 und 2

Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Filter 1			
E1	Hämophilie	A1	Angabe zu anderen Erkrankungen von Hämophilie Patienten, z. B. HIV oder Hepatitis bei Hämophilie A Patienten, Angabe zu Komplikationen einer FVIII-Therapie, z. B. Inzidenz der Allo-Antikörperbildung
E2	Angabe zu Inzidenz	A2	keine Angabe zur Inzidenz oder Anzahl Neuerkrankungen
E3	Angabe aus Register, Primärstudie oder systematischer Review oder Meta-Analyse	A3	Keine Primärquelle, keine Daten aus einem Register kein systematischer Review, keine Meta-Analyse
E4	Publikation in Englisch, Französisch oder Deutsch	A4	Publikation nicht in Englisch, Französisch oder Deutsch
E5	keine Dublette	A5	Dublette
E6	Publikation ab Januar 2003	A6	Publikation vor 2003
E7	Angabe nicht ausschließlich in einer Subgruppe in Abhängigkeit von Alter, Erkrankungen	A7	Angabe für Subgruppe in Abhängigkeit von Alter und / oder Erkrankung
E8	Angabe kann für Gesamt-Deutschland oder eine Region gemacht werden.	A8	Angabe nur für ein oder mehrere Versorgungszentren ohne räumliche Abgrenzung
Filter 2			
E1	angeborene Hämophilie	A1	Erworbene Hämophilie, Angabe zu anderen Erkrankungen von Hämophilie Patienten, z. B. HIV oder Hepatitis bei Hämophilie A Patienten, Angabe zu Komplikationen einer FVIII-Therapie, z. B. Inzidenz der Allo-Antikörperbildung
E2	Angabe zu Inzidenz	A2	keine Angabe zur Inzidenz oder Anzahl Neuerkrankungen
E3	Angabe aus Register, Primärstudie oder systematischer Review oder Meta-Analyse	A3	Keine Primärquelle, keine Daten aus einem Register kein systematischer Review, keine Meta-Analyse
E4	Publikation in Englisch, Französisch oder Deutsch	A4	Publikation nicht in Englisch, Französisch oder Deutsch
E5	keine Dublette	A5	Dublette

Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
E6	Publikation ab Januar 2003	A6	Publikation vor 2003
E7	Angabe nicht ausschließlich in einer Subgruppe in Abhängigkeit von Alter, Erkrankungen	A7	Angabe für Subgruppe in Abhängigkeit von Alter und / oder Erkrankung
E8	Angabe kann für Gesamt-Deutschland oder eine Region gemacht werden.	A8	Angabe nur für ein oder mehrere Versorgungszentren ohne räumliche Abgrenzung

Tabelle 3-K: Ein- und Ausschlussgründe Prävalenz Filter 1 und 2

Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Filter 1			
E1	Hämophilie	A1	andere Erkrankungen, außer Hämophilie
E2	Angabe zu Prävalenz oder Mortalität	A2	keine Angaben zur Prävalenz oder Mortalität oder zur Anzahl Erkrankter
E3	Angabe für Deutschland	A3	Angaben für ein anderes Land als Deutschland
E4	Angabe aus Register, Primärstudie oder systematischer Review oder Meta-Analyse	A4	Keine Primärquelle, keine Daten aus einem Register kein systematischer Review, keine Meta-Analyse
E5	Publikation in Englisch, Französisch oder Deutsch	A5	Publikation nicht in Englisch, Französisch oder Deutsch
E6	keine Dublette	A6	Dublette
E7	Publikation ab Januar 2003	A7	Publikation vor 2003
E8	Angabe nicht ausschließlich in einer Subgruppe in Abhängigkeit von Alter, Erkrankungen	A8	Angaben ausschließlich für Subgruppen in Abhängigkeit von Alter und / oder Erkrankung
E9	Angabe kann für Gesamt-Deutschland oder eine Region gemacht werden.	A9	Angabe nur für ein oder mehrere Versorgungszentren ohne räumliche Abgrenzung
Filter 2			
E1	angeborene Hämophilie A (Faktor-VIII-Mangel)	A1	andere Erkrankungen, außer erbliche Hämophilie A
E2	Angabe zu Prävalenz oder Mortalität	A2	keine Angaben zur Prävalenz oder Mortalität oder zur Anzahl Erkrankter
E3	Angabe für Deutschland	A3	Angaben für ein anderes Land als Deutschland
E4	Angabe aus Register, Primärstudie oder systematischer Review oder Meta-Analyse	A4	Keine Primärquelle, keine Daten aus einem Register kein systematischer Review, keine Meta-Analyse
E5	Publikation in Englisch, Französisch oder Deutsch	A5	Publikation nicht in Englisch, Französisch oder Deutsch
E6	keine Dublette	A6	Dublette
E7	Publikation ab Januar 2003	A7	Publikation vor 2003

Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
E8	Angabe nicht ausschließlich in einer Subgruppe in Abhängigkeit von Erkrankungen	A8	Angaben ausschließlich für Subgruppen in Abhängigkeit von Erkrankung
E9	Angabe kann für Gesamt-Deutschland oder eine Region gemacht werden.	A9	Angabe nur für ein oder mehrere Versorgungszentren ohne räumliche Abgrenzung

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. Auflage. 2008 [2013-06-21]; Available from: http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Querschnittsleitlinie_4_Auflage_05.01.2011.pdf.
2. Thiel E. 8.2.4 Angeborene Koagulopathien. Hämophilie A und B. In: Wehling M, editor. Klinische Pharmakologie. Stuttgart: Thieme-Verlag; 2011. p. 352-54.
3. Khair K, Holland M, Pollard D. The experience of girls and young women with inherited bleeding disorders. Haemophilia. 2013 Apr 22.
4. Kemkes-Matthes B, Oehler G, Kujath P, Spannagel U. Kapitel 3 Blutungsneigungen-Hämorrhagische Diathesen. In: Kemkes-Matthes B, Oehler G, editors. Blutgerinnung und Thrombose. Stuttgart: Thieme-Verlag; 2001. p. 35-68.
5. Novo Nordisk Österreich. Angeborene Hämophilie 2013 [cited 2013 Oct 17]. Available from: http://www.novonordisk.at/documents/article_page/document/angebore_haemophilie.asp?Print=True.
6. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia. 2012 Jan;19(1):e1-47.
7. Becker J, Schwaab R, Moller-Taube A, Schwaab U, Schmidt W, Brackmann HH, et al. 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. Am J Hum Genet. 1996 Apr;58(4):657-70.
8. Coppola A, Margaglione M, Santagostino E, Rocino A, Grandone E, Mannucci PM, et al. Factor VIII gene (F8) mutations as predictors of outcome in immune tolerance induction of hemophilia A patients with high-responding inhibitors. J Thromb Haemost. 2009 Nov;7(11):1809-15.

9. Knorr S. 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: 2011.
10. Powell JS. Recombinant factor VIII in the management of hemophilia A: current use and future promise. *Ther Clin Risk Manag.* 2009 Apr;5(2):391-402.
11. Oldenburg J, Hertfelder HJ. 4.2.5 Hämophilie A und B. In: Bruhn HD, Hach-Wunderle V, Schambeck CM, editors. *Hämostaseologie für die Praxis: sicher durch den klinischen Alltag* Stuttgart: Schattauer Verlag; 2011. p. 275-86.
12. Lechner K, Pabinger-Fasching I. 2.7 Hämorrhagische Diathesen. In: Gerok W, Zeitler H, Huber C, Meinertz T, editors. *Die innere Medizin: Referenzwerk für den Facharzt.* Stuttgart: Schattauer; 2007. p. 79 -100.
13. Salisbury EM, Game DS, Lechler RI. Transplantation tolerance. *Pediatr Nephrol.* 2013 Nov 10.
14. Settmacher U, Bauschke A, Malessa C, Scheuerlein H, Zanow J, Rauchfuss F. Lebertransplantation mit Lebendspende. Aktuelles, Perspektiven und Stellenwert in Deutschland. *Chirurg.* 2013 May;84(5):398-408.
15. Knobe K, Berntorp E. New treatments in hemophilia: insights for the clinician. *Ther Adv Hematol.* 2012 Jun;3(3):165-75.
16. Richards M, Williams M, Chalmers E, Liesner R, Collins P, Vidler V, et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *Br J Haematol.* 2010 May;149(4):498-507.
17. Berntorp E, Astermark J, Bjorkman S, Blanchette VS, Fischer K, Giangrande PL, et al. Consensus perspectives on prophylactic therapy for haemophilia: summary statement. *Haemophilia.* 2003;9 Suppl 1:1-4.
18. Coppola A, Franchini M, Tagliaferri A. Prophylaxis in people with haemophilia. *Thromb Haemost.* 2009;101(4):674-81.
19. Hay CRM, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *British Journal of Haematology.* 2006;133:591–605
20. Vicente V. Factor VIII half-life and intensity of treatment in hemophilic patients. *Haematologica.* 2005 Apr;90(4):437.
21. Mondorf W, Kalnins W, Klamroth R. Patient-reported outcomes of 182 adults with severe haemophilia in Germany comparing prophylactic vs. on-demand replacement therapy. *Haemophilia.* 2013 Apr 8.

22. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med.* 2007;357(6):535-44.
23. den Uijl IE, Fischer K, Van Der Bom JG, Grobbee DE, Rosendaal FR, Plug I. Clinical outcome of moderate haemophilia compared with severe and mild haemophilia. *Haemophilia.* 2009 Jan;15(1):83-90.
24. Ljung R. Hemophilia and prophylaxis. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60 Suppl 1:S23-6.
25. O'Mahony B, Noone D, Giangrande PL, Prihodova L. Haemophilia care in Europe - a survey of 35 countries. *Haemophilia.* 2013;19(4):e239-47.
26. Dimichele D. Immune tolerance therapy for factor VIII inhibitors: moving from empiricism to an evidence-based approach. *J Thromb Haemost.* 2007 Jul;5 Suppl 1:143-50.
27. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, Escuriola C, Cid AR, Claeysens-Donadel S, et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med.* 2013 Jan 17;368(3):231-9.
28. Collins PW, Chalmers E, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization. *Br J Haematol.* 2013;160(2):153-70.
29. Oldenburg J. Immuntoleranztherapie bei Hemmkörper-Hämophilie A. *Hämostaseologie* 2008;4a:S23-S5.
30. Wiegand G, Rauch R, Girisch M, Hofbeck M. Lebensbedrohliche Kardiomyopathie als Folge einer Portkatheterinfektion bei Immuntoleranztherapie. *Hämostaseologie* 2007;27:290–2.
31. Domm JA, Hudson MG, Janco RL. Complications of central venous access devices in paediatric haemophilia patients. *Haemophilia.* 2003;9(1):50-6.
32. Valentino LA, Ewenstein B, Navickis RJ, Wilkes MM. Central venous access devices in haemophilia. *Haemophilia.* 2004;10(2):134-46.
33. Schramm W, Rieger A. Morbidität und Mortalität der Hämophilie-Patienten in Deutschland. Update 2010/2011. *Hamostaseologie.* 2012;32 Suppl 1:S5-11.
34. Robert Koch-Institut (RKI). HIV/AIDS in Deutschland - Eckdaten der Schätzung. Epidemiologische Kurzinformation des Robert Koch-Instituts. Stand Ende 2011, korrigiert: 25.11.2011. Anlage zum Epidemiologischen Bulletin Nr 46. 2011.
35. Statistisches Bundesamt. Vorläufiges Ergebnis der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2013 [cited 2013 Oct 30]. Available from: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/VorlBevoelkerungsfortschreibung5124103129004.pdf?__blob=publicationFile.

36. Kupfer B, Ruf T, Matz B, Nattermann J, Spengler U, Rockstroh JK, et al. Comparison of GB virus C, HIV, and HCV infection markers in hemophiliacs exposed to non-inactivated or inactivated factor concentrates. *J Clin Virol.* 2005 Sep;34(1):42-7.
37. Baxter Deutschland GmbH. Fachinformation. Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000. Unterschleißheim: Baxter Deutschland GmbH; Stand: Februar 2011.
38. Baxter AG. Fachinformation. ADVATE® 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./1500 I.E./2000 I.E./2500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Wien, Österreich: Baxter AG; Stand: Juli 2012.
39. Bayer Pharma AG. Fachinformation. Helixate® NexGen 1000 I.E. Berlin, Germany: Bayer Pharma AG; Stand: April 2012.
40. Bayer Pharma AG. Fachinformation. KOGENATE® Bayer 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Berlin, Germany: Bayer Pharma AG; Stand: April 2012.
41. Pfizer Limited. Fachinformation. ReFacto AF® 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Sandwich/Kent, UK: Pfizer Limited; Stand: August 2012.
42. Novo Nordisk A/S. Fachinformation. NovoEight® 250/ 500/ 1500/ 2000 /3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Bagsvaerd, Dänemark: Novo Nordisk A/S; Stand: November 2013.
43. Paul-Ehrlich-Institut. Tabellen Gewinnung, Herstellung, Import, Export und Verbrauch 2012 und Auswertungen über mehrere Jahre, Stand 29.07.2013. Langen: Paul-Ehrlich-Institut; 2013 [cited 2013 Sept 2]; Available from: <http://www.pei.de/DE/infos/meldepflichtige/meldung-blutprodukte-21-transfusionsgesetz/berichte/berichte-21tfg-node.html#doc3258776bodyText4>.
44. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriends AH, van Amstel HK, van der Bom JG, van Diemen-Homan JE, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood.* 2006 Jul 1;108(1):52-6.
45. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia.* 2010 Jan;16(1):20-32.
46. Chan V, Chan TK, Liu VW, Wong AC. Restriction fragment length polymorphisms associated with factor VIII:C gene in Chinese. *Hum Genet.* 1988 Jun;79(2):128-31.
47. Lovdahl S, Henriksson KM, Baghaei F, Holmstrom M, Nilsson JA, Berntorp E, et al. Incidence, mortality rates and causes of deaths in haemophilia patients in Sweden. *Haemophilia.* 2013 May;19(3):362-9.
48. Tu TC, Liou WS, Chou TY, Lin TK, Lee CF, Chen JD, et al. Prevalence, incidence, and factor concentrate usage trends of hemophiliacs in Taiwan. *Yonsei Med J.* 2013 Jan 1;54(1):71-80.

49. Lewis JH, Didisheim P, Ferguson JH, Li CC. Genetic Considerations in Familial Hemorrhagic Disease. I. The Sex-Linked Recessive Disorders, Hemophilia and PTC Deficiency. *Am J Hum Genet.* 1963;15(1):53-61.
50. Stevenson AC, Kerr CB. On the distribution of frequencies of mutation to genes determining harmful traits in man. *Mutat Res.* 1967 May-Jun;4(3):339-52.
51. Bitter K, Goedeke L, Landbeck G, Lenz W. [the Heredity of Hemophilia a]. *Internist (Berl).* 1963 Sep;4:397-400.
52. Landbeck G, Kurme A. [Hemophilic arthropathy of the knee joint. Treatment of hemorrhages of the knee-joint and their consequences]. *Monatsschr Kinderheilkd.* 1970 Feb;118(2):29-41.
53. Hemophilia of Georgia. Protocols for the Treatment of Hemophilia and von Willebrand Disease 2008 [cited 2013 Nov 8]. Available from: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1137.pdf>.
54. Scholz U, Syrbe G, Koscielny J, Klamroth R. [Haemophilia A, B or von Willebrand disease type 3. Census of patients in the eastern part of Germany]. *Hamostaseologie.* 2008;28(3):150-4.
55. Schramm W, Krebs H. [Causes of death in patients with haemophilia in Germany 2006/2007]. *Hamostaseologie.* 2008 Oct;28 Suppl 1:S5-11.
56. Krebs H, Spannagl M, Schramm W. [Morbidity and mortality of patients with haemophilia in Germany 2007/2008]. *Hamostaseologie.* 2009;29 Suppl 1:S7-12.
57. Schramm W, Krebs H. [Haemophilia patients in Germany 2008/2009. Morbidity and mortality]. *Hamostaseologie.* 2010 Nov;30 Suppl 1:S9-S14.
58. Paul-Ehrlich-Institut. Berichte nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG). Angaben zu Patienten mit angeborenen Hämostasestörungen der Jahre 2008 bis 2012. 2013. Available from: http://www.pei.de/DE/infos/meldepflichtige/meldung-blutprodukte-21-transfusionsgesetz/berichte/berichte-21tfg-node.html;jsessionid=B1EAAAC92A42F78410769419D92E922BF.1_cid354#doc3258776bodyText2.
59. Deutsches Hämophileregister. Protokoll der 11. Sitzung des DHR-Ausschusses vom 31.10.2012 (Paul-Ehrlich-Institut, Langen). 2012. Available from: http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/dhr-deutsches-haemophileregister/deutsches-haemophileregister-dhr-protokoll-ausschusssitzung-121031.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
60. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungfortschreibung 2010. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2012 [cited 2013 Nov 22]. Available from: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsbewegung/Bevoelkerungsbewegung2010110107004.pdf?__blob=publicationFile.

61. Bundesversicherungsamt. Erläuterungen zum Entwurf der Festlegung von Morbiditätsgruppen, Zuordnungsalgorithmus, Regressionsverfahren und Berechnungsverfahren für das Ausgleichsjahr 2014. Bonn; 30.09.2013. Available from: <http://www.pa-gesundheit.de/pdf/OPG1222/05.04-Anlage-III-Erlaeuterungen-AJ2013.pdf>.
62. Wilhelm M, Dahl E, Alexander H, Brahler E, Stobel-Richter Y. Ethical attitudes of German specialists in reproductive medicine and legal regulation of preimplantation sex selection in Germany. PLoS One. 2013;8(2):e56390.
63. Oldenburg J, Barthels M. [Congenital coagulopathies and coagulation factor inhibitors]. Hamostaseologie. 2008 Dec;28(5):335-47.
64. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Geschlecht, Altersjahre. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2013 [cited 2013 Nov 11]; Available from: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=3F47639CD3D5AFA6EAA096FA860CE8A0.tomcat_GO_2_2?operation=abrufabelleAbrufen&selectionname=12411-0003&levelindex=0&levelid=1385121610471&index=2.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten \geq 12 Jahre)	Prophylaxe	Kontinuierlich	156 - 182
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten < 12 Jahre)	Prophylaxe	Kontinuierlich	156 - 182
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten	Bedarfstherapie	Patientenindividuell und abhängig von der Situation	Patientenindividuell und abhängig von der Situation
Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten \geq 6 Jahre)	Prophylaxe	Kontinuierlich	122 - 182
Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten < 6 Jahre)	Prophylaxe	Kontinuierlich	156 - 209
Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten	Bedarfstherapie	Patientenindividuell und abhängig von der Situation	Patientenindividuell und abhängig von der Situation
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

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

In der Behandlung der Hämophilie A wird zwischen dem prophylaktischen Therapieregime und der Bedarfsbehandlung (On-demand-Therapie) unterschieden.

Prophylaxe

Die Langzeitprophylaxe von Blutungen wird vorwiegend bei schwerer Hämophilie und insbesondere bei Kindern vorgenommen. Die Dosierung wie auch die Häufigkeit der Verabreichung erfolgen in Abhängigkeit von der angestrebten Faktor VIII-Plasmaaktivität und sind somit auch von der Patienten-individuellen Restaktivität von Faktor VIII abhängig. Die Fachinformation von Turoctocog alfa (NovoEight®) weist auf die patientenindividuelle Restaktivität auch dadurch hin, indem „die üblichen empfohlenen Dosen“ angegeben werden.

Turoctocog alfa (NovoEight®)

- Patienten ab dem Alter von 12 Jahren: 20 bis 40 I.E. je kg Körpergewicht alle zwei Tage oder 20 bis 50 I.E. je kg Körpergewicht 3 Mal wöchentlich
- Kinder unter 12 Jahren: 25 bis 50 I.E. je kg Körpergewicht alle zwei Tage oder 25 bis 60 I.E. je kg Körpergewicht 3 Mal wöchentlich

Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®):

- Patienten ab dem Alter von 6 Jahren: 20 bis 40 I.E. je kg Körpergewicht im Abstand von 2-3 Tagen
- Kinder unter 6 Jahren: 20 bis 50 I.E. je kg Körpergewicht 3-4 Mal wöchentlich

Die in Tabelle 3-3 dargestellten Spannen für die Anzahl der Behandlungen und die Behandlungsdauer entsprechen diesen Angaben aus den Fachinformationen.

Bedarfstherapie

Eine Bedarfstherapie erfolgt im Falle von auftretenden Blutungen oder vor, während und nach chirurgischen Eingriffen. Die benötigte Dosierung von Faktor VIII je kg Körpergewicht ist dabei abhängig von folgenden Faktoren:

- Bedarfstherapie bei Blutungen
 - Faktor VIII-Plasmaaktivität des Patienten / Schweregrad der Erkrankung
 - Alter des Patienten
 - Ausmaß der Blutung
 - Lokalisation der Blutung
- Bedarfstherapie bei chirurgischen Eingriffen
 - Faktor VIII-Plasmaaktivität des Patienten / Schweregrad der Erkrankung

- Alter des Patienten
- Art und Ausmaß des Eingriffs

Die Anzahl der Behandlungen und die Behandlungsdauer sind demnach hochgradig patientenindividuell und abhängig von Häufigkeit und Ausmaß des Anlasses (Blutung bzw. chirurgischer Eingriff). Die Dosis und Häufigkeit der Verabreichung ist gemäß Fachinformation entsprechend der klinischen Wirksamkeit des Produktes im Einzelfall anzupassen(1, 2). Aus diesem Grund ist eine sinnvolle Spanne nicht zu ermitteln. Eine genaue Übersicht der empfohlenen Dosierungsschemata ist der Tabelle 3-L zu entnehmen.

Tabelle 3-L: Dosierungsschema für die Bedarfstherapie der Hämophilie A

Schweregrad der Blutung / Art des chirurgischen Eingriffs	Benötigter Faktor VIII-Spiegel (% oder I.E. / dl)	Häufigkeit der Dosierung (Stunden) / Dauer der Behandlung (Tage)
Blutung		
Gelenkblutung im Frühstadium, Muskelblutungen oder Blutungen im Mund.	20 – 40	Injektion alle 12 – 24 Stunden (8 – 24 Stunden bei Patienten unter sechs Jahren) für mind. einen Tag wiederholen, bis die Blutung – angezeigt durch Schmerzen – steht oder Heilung erreicht ist.
Ausgeprägtere Gelenkblutung, Muskelblutung oder Hämatom.	30 – 60	Injektion alle 12 – 24 Stunden (8 – 24 Stunden bei Patienten unter sechs Jahren) für 3 – 4 Tage oder länger wiederholen, bis die Schmerzen und die akute Beeinträchtigung beseitigt sind.
Lebensbedrohliche Blutungen	60 – 100	Injektion alle 8 – 24 Stunden (6 – 12 Stunden bei Patienten unter sechs Jahren) wiederholen, bis die Gefahr für den Patienten vorüber ist.
Chirurgische Eingriffe		
Kleinere Eingriffe einschließlich Zahnextraktion	30 – 60	Alle 24 Stunden (12 – 24 Stunden bei Patienten unter sechs Jahren) für mind. einen Tag bis die Wundheilung erreicht ist.
Größere Eingriffe	80 – 100 (prä- und postoperativ)	Injektion alle 8 – 24 Stunden (6 – 24 Stunden bei Patienten unter sechs Jahren) bis zu angemessener Wundheilung wiederholen, dann Therapie für noch mind. sieben Tage fortsetzen, um eine Faktor VIII-Aktivität von 30 – 60 % (I.E. / dl) aufrechtzuerhalten.
a: Turoctocog alfa (NovoEight®) enthält keine separaten Empfehlungen für Kinder < 6 Jahren		
Quelle: Baxter AG 2012 (2)		

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch

bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie A-Patienten (Patienten ≥ 12 Jahre)	Prophylaxe	156 - 182
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie A-Patienten (Patienten < 12 Jahre)	Prophylaxe	156 - 182
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie A-Patienten	Bedarfstherapie	Patienten-individuell und abhängig von der Situation
Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®)	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie A-Patienten (Patienten ≥ 6 Jahre)	Prophylaxe	122 - 182
Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®)	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie A-Patienten (Patienten < 6 Jahre)	Prophylaxe	156 - 209
Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®)	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie A-Patienten	Bedarfstherapie	Patienten-individuell und abhängig von der Situation
<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 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten \geq 18 Jahre): <u>Prophylaxe</u>	156 oder 182	20 - 50 oder 20 - 40 I.E. / kg	260 208 - 650 520 I.E. oder 303 576 - 607 152 I.E.
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (12 - < 18 Jahre): <u>Prophylaxe</u>	156 oder 182	20 - 50 oder 20 - 40 I.E. / kg	192 192 – 480 480 I.E. oder 224 224 – 448 448 I.E.
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten < 12 Jahre): <u>Prophylaxe</u>	156 oder 182	25 - 60 oder. 25 - 50 I.E. / kg	92 820 - 222 768 I.E. oder 108 290 - 216 580 I.E.
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten: <u>Bedarfstherapie</u>	Patienten-individuell und abhängig von der Situation	Patienten-individuell und abhängig von der Situation	Patienten-individuell und abhängig von der Situation
Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten \geq 18 Jahre): <u>Prophylaxe</u>	122 - 182	20 - 40 I.E. / kg	203 496 - 607 152 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 (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (12 - < 18 Jahre): <u>Prophylaxe</u>	122 - 182	20 – 40 I.E. / kg	150 304 – 448 448 I.E.
Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (6 - < 12 Jahre): <u>Prophylaxe</u>	122 - 182	20 – 40 I.E. / kg	79 544 – 237 328 I.E.
Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten < 6 Jahre): <u>Prophylaxe</u>	156 - 209	20 - 50 I.E. / kg	47 112 - 157 795 I.E.
Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten: <u>Bedarfstherapie</u>	Patienten-individuell und abhängig von der Situation	Patienten-individuell und abhängig von der Situation	Patienten-individuell und abhängig von der Situation

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die in Tabelle 3-5 dargestellten Verbräuche im Prophylaxe-Regime ergeben sich aus den in Abschnitt 3.3.1 angeführten Spannen zur Dosierung und zu den Häufigkeiten der Verabreichung.

Da die Dosierung von Faktor VIII-Präparaten auf das Körpergewicht bezogen erfolgt, wurde in Analogie zur Spruchpraxis des G-BA zur Verbrauchsberechnung bei

körpergewichtsbezogener Dosierung ein männlicher Standardpatient mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 83,4 kg zugrunde gelegt. Für Kinder und Jugendliche wurden 15,1 kg (< 6 Jahre), 23,8 kg (< 12 Jahre), 32,6 kg (6 - < 12 Jahre) und 61,6 kg (12 - < 18 Jahre) zugrunde gelegt (3). Für die Bedarfsbehandlung sind die Dosis und die Häufigkeit der Verabreichung abhängig vom Einzelfall anzupassen. Sie ergibt sich aus dem in Tabelle 3-L dargestellten angestrebten Faktor VIII-Spiegel mit folgender Formel:

Erforderliche Einheiten = Körpergewicht (kg) × gewünschter Faktor VIII-Anstieg (% oder I.E. / dl) × 0,5 (1, 2)

Die Darstellung der Verbräuche erfolgt in Internationalen Einheiten (I.E.). Diese werden vom aktuellen WHO-Standard (World Health Organization) für Faktor VIII Präparate abgeleitet. Eine I.E. entspricht dabei der natürlichen Faktor VIII-Aktivität in einem Milliliter menschlichem Plasma.

In der Tabelle 3-M ist der effektive Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient dargestellt, wie er sich aus den durchschnittlichen Verbräuchen je Gabe und der durchschnittlichen Häufigkeit der Gabe aus der Extensionsstudie zu Turoctocog alfa (NovoEight®) für Patienten mit schwerer Hämophilie A ergibt. Zur Vergleichbarkeit der Angaben mit der Darstellung in Tabelle 3-5 wurde das Körpergewicht ebenfalls auf Basis der Durchschnittsgewichte von Standardpatienten dargestellt.

Tabelle 3-M: Darstellung des effektiven Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient basierend auf Extensionsstudie zu Turoctocog alfa (NovoEight®) für Patienten mit schwerer Hämophilie A

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie A-Patienten (≥ 18 Jahre): <u>Prophylaxe</u>	158 (24 642 / 1866 = 13,2 Behandlungstage pro Monat)	2419 I.E. (29,0 I.E. / kg)	382 139 I.E.
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie A-Patienten (12 bis < 18 Jahre): <u>Prophylaxe</u>	157 (4495 / 344 = 13,1 Behandlungstage pro Monat)	1817 I.E. (29,5 I.E. / kg)	285 300 I.E.
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Faktor VIII substituionspflichtige	162 (4512 / 333 = 13,5)	1242 I.E.	201 214 I.E.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Hämophilie A-Patienten (6 bis < 12 Jahre): <u>Prophylaxe</u>	Behandlungstage pro Monat)	(38,1 I.E. / kg)	
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie A-Patienten (< 6 Jahre): <u>Prophylaxe</u>	161 (4043 / 302 = 13,4 Behandlungstage pro Monat)	636 I.E. (42,1 I.E. / kg)	102 349 I.E.
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie A-Patienten: <u>Bedarfstherapie</u>	Patienten-individuell und abhängig von der Situation	Patienten-individuell und abhängig von der Situation	Patienten-individuell und abhängig von der Situation
a: Basierend auf den Mittelwerten für: Anzahl Dosierungen gesamt / Anzahl Dosierungen pro Monat gesamt = Behandlungstage pro Monat				

Für Turoctocog alfa (NovoEight®) und Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®) ergeben sich bei der durch die Dossier-Vorlage vorgegebenen Darstellung scheinbar unterschiedliche Verbräuche. Unterschiedliche Angaben für den Dosisbereich in den Fachinformationen sind allerdings nicht geeignet, auf derartige Unterschiede zu schließen.

Die in den Studienprotokollen zu den klinischen Studien GUARDIAN 1 und GUARDIAN 3 angegebenen Spannen für die Dosierungen zur Blutungsprophylaxe stimmen mit den Spannen in der Fachinformation zu Turoctocog alfa (NovoEight®) für die Einzeldosis und die Häufigkeit der Verabreichung überein. In GUARDIAN 1 (Erwachsene und Jugendliche ab zwölf Jahren) wurde festgelegt, die Substitution mit Turoctocog alfa (NovoEight®) mit einer Dosierung von 20 I.E. / kg zu beginnen und die Einzeldosis und das Dosisintervall (jeden 2. Tag oder 3 x / Woche) entsprechend den Faktor VIII-Talspiegeln oder den sich aus dem Auftreten von Blutungen ergebenden individuellen Bedingungen des Patienten anzupassen. Für GUARDIAN 3 (Kinder unter zwölf Jahren) wurde entsprechend des erwarteten höheren Substitutionsbedarfs pro kg Körpergewicht bei jüngeren Patienten im Prüfplan empfohlen, die Substitution entweder mit 25 I.E. / kg zu beginnen (keine vorherige Prophylaxe) oder die Dosis entsprechend dem klinischen Zustand festzulegen (Prophylaxe). Bei allen Patienten konnte die initiale Prophylaxedosis auch anhand der Faktor VIII-Recovery oder des

Faktor VIII-Talspiegels kalkuliert werden. Nachfolgend sollten Dosisanpassungen nach den Erfordernissen der individuellen Patientensituation vorgenommen werden.

Die Ergebnisse der Studie GUARDIAN 1 zum errechneten jährlichen Verbrauch in der Prophylaxe von Blutungen zeigen, dass der mittlere Verbrauch (\pm SD) von $3812,4 \pm 956,9$ I.E. / kg / Jahr und der mediane Verbrauch von $3424,8$ I.E. / kg / Jahr (Minimum / Maximum $2577,8 - 7452,2$ I.E. / kg / Jahr) im erwarteten Bereich für vergleichbare Faktor VIII-Präparate lagen. Auch die Einzeldosis lag mit einem Mittelwert (\pm SD) von $24,4 \pm 6,6$ I.E. / kg und einem Median von $20,8$ (Minimum / Maximum $12,8 - 97,4$) in einem vergleichbaren Bereich (4) (vgl. Tabelle 3-N).

Die Ergebnisse für GUARDIAN 3 bei Kindern unter zwölf Jahren zeigten einen mittleren jährlichen Verbrauch (\pm SD) pro Patient von $5641,4 \pm 1340,7$ I.E. / kg (mediane Dosis $5328,2$; Minimum / Maximum $2653,5 - 9357,9$ I.E. / kg / Jahr) und eine mittlere Einzeldosis (\pm SD) von $36,8 \pm 8,9$ I.E. / kg (mediane Dosis $34,2$; Minimum / Maximum $3,2 - 73,9$ I.E. / kg) für die prophylaktische Substitution (vgl. Tabelle 3-N). Dies entspricht der erwarteten Differenz der Dosierungen im Vergleich zu Erwachsenen und Jugendlichen und ist ebenfalls mit den Ergebnissen für andere Faktor VIII-Präparate vergleichbar (5).

Tabelle 3-N: Darstellung der mittleren und medianen prophylaktischen Dosierungen in den beendeten Zulassungsstudien von Turoctocog alfa (NovoEight®)

	Turoctocog alfa GUARDIAN 1 (n = 150)	Turoctocog alfa GUARDIAN 3 (n = 63)
Mittlere Einzeldosis \pm SD (I.E. / kg Körpergewicht)	$24,4 \pm 6,6$	$36,8 \pm 8,9$
Mediane Einzeldosis (I.E. / kg Körpergewicht)	$20,8$	$34,2$
Mittlere jährliche Dosis \pm SD (I.E. / kg Körpergewicht)	$3812,4 \pm 956,9$	$5641,4 \pm 1340,7$
Mediane jährliche Dosis (I.E. / kg Körpergewicht)	$3424,8$	$5328,2$

Quelle:Novo Nordisk 2012 (4),(5)

Es ist nicht unüblich, dass in klinischen Studien die Dosisbereiche leicht abweichend von den daraus abgeleiteten Empfehlungen der SmPC bzw. der Fachinformation gewählt werden. So wurde Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®) in einer Zulassungsstudie bei Patienten ab zehn Jahren in Dosierungen von $25 - 40$ I.E. / kg mit Gaben $3 \times$ / Woche oder jeden 2. Tag klinisch geprüft, wobei sogar Dosierungen > 40 I.E. / kg in speziellen Situationen erlaubt waren. Abweichend von diesen Dosierungen erfolgte die Zulassung für den Dosisbereich $20 - 40$ I.E. / kg jeden 2.-3. Tag (für Kinder < 6 Jahre $20 - 50$ I.E. / kg $3 - 4 \times$ / Woche). Eine sogenannte „Routine-Prophylaxe-Studie“ wurde nach der Zulassung mit Dosisbereichen von $20 - 40$ I.E. / kg jeden 2. Tag oder $20 - 80$ I.E. / kg jeden 3. Tag (Dosisauswahl nach pharmakokinetischem Profil) durchgeführt.

Die mediane Einzeldosis in der Zulassungsstudie von Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®) betrug in der Prophylaxe bei Patienten ab zehn Jahren 30,7 I.E. / kg (9,4 - 110,7 I.E. / kg) (6).

Die unterschiedlichen Angaben für den Dosisbereich in den Fachinformation von Turoctocog alfa (NovoEight®) und Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®) beruhen demnach nicht auf Dosierungsunterschieden, die sich aus den Zulassungsstudien ergeben würden.

Die Fachinformation von Turoctocog alfa (NovoEight®) gibt vielmehr zur Langzeitprophylaxe keinen festen Dosierungsbereich an, sondern macht Angaben zu "üblichen empfohlenen Dosen". Wesentlich für die Dosierungsangaben in den Fachinformationen ist die Betonung der individuellen Dosisanpassung in der Prophylaxe und Behandlung von Blutungen: *„Die Dosis und Dauer der Substitutionstherapie sind vom Schweregrad des Faktor VIII-Mangels, Ort und Ausmaß der Blutung sowie vom klinischen Zustand des Patienten abhängig“* (1). Weiterhin wird in der Fachinformation auf die verlaufsabhängige Dosisanpassung hingewiesen: *„Während des Behandlungsverlaufs wird, zur Steuerung der zu verabreichenden Dosis und der Häufigkeit der Injektionen, eine angemessene Kontrolle der Faktor-VIII-Spiegel empfohlen.“* (1).

Die individuelle Dosisanpassung wird auch von allen wesentlichen Richtlinien auf nationaler und internationaler Ebene als wesentliches Prinzip der Substitutionsbehandlung betont, z. B. in der aktuellen Richtlinie der WFH (7). Einzelne Richtlinien empfehlen auch explizit höhere Initialdosierungen bei Kindern von 25 I.E. / kg alle zwei Tage, so z. B. die britische Richtlinie zur Behandlung der Hämophilie von 2010 (8).

Eine Besonderheit der Faktor VIII-Therapie besteht zudem darin, dass die Möglichkeit zu einer selteneren Gabe nicht mit einem geringeren Verbrauch einhergeht, sondern im Gegenteil mit einem Verbrauchsanstieg zu rechnen ist: Zur Gewährleistung eines Faktor VIII-Spiegels oberhalb von 1 % bis zur nächsten Faktor VIII-Gabe wird bei einem 3 - Tages-Abstand im Vergleich zu einem 2 - Tages-Abstand eine überproportional höhere Ausgangsdosis benötigt (9).

Aus genannten Gründen wird deutlich, dass die in den Fachinformationen von Faktor VIII-Präparaten angegebenen Dosisuntergrenzen- und obergrenzen nicht geeignet sind, um hieraus Jahresverbräuche von Faktor VIII-Präparaten bei der Prophylaxe zu ermitteln.

Für die Vergleichbarkeit der Verbräuche ist es daher notwendig, die Faktor VIII Plasma-Aktivität nach Injektion von Faktor VIII-Präparaten direkt vergleichen zu können. Die Plasma-Aktivität von Turoctocog alfa (NovoEight®) und von Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®) kann mit demselben Labortest gemessen und somit unter Vermeidung von Störgrößen verglichen werden (vgl. Abschnitt 3.1.2). Trotz unterschiedlicher Angaben zu den Spannen der empfohlenen Dosierungen und Häufigkeiten der Verabreichung ist der Verlauf der Faktor VIII-Aktivität im Plasma pro injizierte internationale Faktor VIII-Einheit zwischen Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®) und von Turoctocog alfa

(NovoEight[®]) vergleichbar. Diese Vergleichbarkeit konnte in der Pharmakokinetik- und Sicherheitsstudie (10) nachgewiesen werden (Abbildung 3-1). Somit besteht kein regelhafter Unterschied in den Verbräuchen von Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate[®]) und von Turoctocog alfa (NovoEight[®]). Vielmehr ist Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate[®]) das einzige Faktor VIII-Präparat, für das aufgrund der direkt vergleichenden Studie zum pharmakokinetischen Profil von einer Vergleichbarkeit der Verbräuche mit Turoctocog alfa (NovoEight[®]) ausgegangen werden kann.

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

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. 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 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	
		Je Packung	Je I.E.
NovoEight [®] (Turoctocog alfa) ^b , 250 I.E., PZN: 10174830	352,36	350,56	1,40
NovoEight [®] (Turoctocog alfa) ^b , 500 I.E., PZN: 10174847	693,71	691,91	1,38
NovoEight [®] (Turoctocog alfa) ^b , 1000 I.E., PZN: 10174853	1376,44	1374,64	1,37
NovoEight [®] (Turoctocog alfa) ^b , 1500 I.E., PZN: 10174876	2042,96	2041,16	1,36
NovoEight [®] (Turoctocog alfa) ^b , 2000 I.E., PZN: 10174882	2704,83	2703,03	1,35
NovoEight [®] (Turoctocog alfa) ^b , 3000 I.E., PZN: 10174899	4028,59	4026,79	1,34
Advate [®] (Octocog alfa) ^b , 250 I.E. + 2 ml Lösung, PZN: 09771012	360,92	359,12	1,44
Advate [®] (Octocog alfa) ^b 250 I.E., PZN: 04007217	360,92	359,12	1,44

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	
		Je Packung	Je I.E.
Advate® (Octocog alfa) ^b , 500 I.E. + 2 ml Lösung, PZN: 09771029	711,72	709,92	1,42
Advate® (Octocog alfa) ^b , 500 I.E., PZN: 04007223	711,72	709,92	1,42
Advate® (Octocog alfa) ^b , 1000 I.E., PZN: 04007246	1413,31	1411,51	1,41
Advate® (Octocog alfa) ^b , 1500 I.E., PZN: 04007269	2084,01	2082,21	1,39
Advate® (Octocog alfa) ^b , 2000 I.E., PZN: 06789193	2745,89	2744,09	1,37
Advate® (Octocog alfa) ^b , 3000 I.E., PZN: 06789201	4069,65	4067,85	1,36

a: Auf Basis des in der Lauer-Taxe gelisteten Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers wurde der Apothekenabgabepreis unter fiktiver Anwendung der AMPPreisV ermittelt (11, 12).

b: Auf Basis des in der Lauer-Taxe gelisteten Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers (Großhandelseinkaufspreis) und des Apothekeneinkaufspreises wurde der Apothekenabgabepreis unter fiktiver Anwendung der AMPPreisV ermittelt (11, 12).

PZN: Pharmazentralnummer
Stand: 01.12.2013

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

Faktor VIII-Präparate sind gemäß § 47 Abs. 1 S. 2a des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz, AMG) nicht an den Vertriebsweg über Apotheken gebunden, sondern können direkt an Krankenhäuser und hämostaseologisch qualifizierte Ärzte abgegeben werden. Der weit überwiegende Teil der Faktor VIII-Abgaben an Patienten erfolgt, nachdem Ärzte / Ärztinnen bzw. Krankenhäuser das Präparat direkt vom pharmazeutischen Unternehmer bezogen haben (geschätzt ca. 95 % des gesamten Faktor VIII-Marktes). Außerdem unterliegen Faktor VIII-Präparate gemäß § 1 Abs. 3 Arzneimittelpreisverordnung (AMPPreisV) nicht deren Geltungsbereich. Es ist daher nach § 78 Abs. 3 i.V.m. Abs. 2 AMG auch kein einheitlicher Herstellerabgabepreis sicher zu stellen. Aufgrund dieser Besonderheiten sind die Preisangaben zu Faktor VIII-Präparaten in der Großen Deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) häufig unvollständig.

Um dennoch einen Vergleich von Turoctocog alfa (NovoEight®) mit seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®) zu ermöglichen, wurden die in Tabelle 3-6 geforderten Apothekenabgabepreise auf Basis der jeweils verfügbaren Preisinformationen unter fiktiver Anwendung der AMPPreisV gebildet (11).

Die Preisangaben (Apothekeneinkaufspreis, AEK) für Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate[®]) wurden der Großen Deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe, Stand: 01.12.2013) entnommen (12). Die hierbei zugrunde gelegten Preise zu Turoctocog alfa (NovoEight[®], Tabelle 3-P) stammen von Novo Nordisk, weil die Preisangaben von Turoctocog alfa (NovoEight[®]) erst zum Zeitpunkt des Markteintritts und somit zum 15.01.2014 in der Lauer-Taxe gelistet werden. Es wurden ausschließlich Fertigarzneimittel berücksichtigt, die für den ambulanten Bereich zugelassen sind. Reimporte wurden nicht berücksichtigt. Die den Krankenkassen entstehenden Kosten wurden der Vorlage entsprechend durch Abzug des gesetzlichen Rabatts nach § 130 SGB V (Apothekenrabatt) ermittelt. Der Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (Herstellerrabatt) wurde nicht in Abzug gebracht, da dieser nach § 130a Abs. 1 S. 5 SGB V nur für Fertigarzneimittel erhoben wird, deren Apothekenabgabepreise auf Basis der AMPPreisV ermittelt werden. Zur besseren Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Packungsgrößen wurden ergänzend die Kosten je Internationaler Einheit (I.E.) dargestellt.

Kostenermittlung für Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate[®])

Für Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate[®]) liegen in der Lauer-Taxe, die in der Tabelle 3-O dargestellten Angaben vor.

Tabelle 3-O: Preisangaben für Octocog alfa dritten rFVIII-Generation (Advate[®])

Darreichungsform	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) in EUR	Apothekeneinkaufspreis (AEK) in EUR
250 I.E. + 2 ml Lösung, PZN: 09771012	270,00	286,20
250 I.E., PZN: 04007217	270,00	286,20
500 I.E. + 2 ml Lösung, PZN: 09771029	540,00	572,40
500 I.E., PZN: 04007223	540,00	572,40
1000 I.E., PZN: 04007246	1080,00	1144,80
1500 I.E., PZN: 04007269	1620,00	1692,00
2000 I.E., PZN: 06789193	2160,00	2232,00
3000 I.E., PZN: 06789201	3240,00	3312,00
Quelle: Lauer Taxe 2013, Stand 01.12.2013 (12)		

Basierend auf den in Tabelle 3-O aufgeführten Apothekeneinkaufspreisen (AEK) wurde der in Tabelle 3-6 geforderte Apothekenabgabepreis bzw. Apothekenverkaufspreis (AVP) unter fiktiver Anwendung der AMPPreisV wie folgt gebildet (11).

Rechenweg

Als Zuschlag auf den AEK wurde der Apothekenzuschlag entsprechend § 3 AMPPreisV wie folgt gebildet: $0,03 \times \text{AEK} + 8,35 \text{ EUR} + 0,16 \text{ EUR}$. Auf den so ermittelten AVP (netto)

wurde die Umsatzsteuer in Höhe von 19 % zugerechnet, um zu dem dargestellten Wert AVP (brutto) zu gelangen.

Um die den Krankenkassen entstehenden Kosten darzustellen, wurden folgende gesetzliche Rabatte abgezogen:

1. Der Rabatt gemäß § 130 SGB V (Apothekenrabatt) wurde in Höhe von 1,80 EUR verwendet. Der GKV-Spitzenverband und der Deutsche Apothekerverband (DAV) haben sich in ihren Verhandlungen gemäß § 130 Abs. 1 SGB V auf eine Paketlösung geeinigt. Für das zweite Halbjahr 2013 beträgt der verhandelte Apothekenrabatt 1,85 EUR (dies entspricht – rechnerisch - einem Rabatt in Höhe von 1,80 EUR für das Gesamtjahr 2013, da im ersten Halbjahr 2013 der Rabatt in Höhe von 1,75 EUR abgerechnet wurde) und wird für das Jahr 2014 auf 1,80 EUR reduziert. Ab 2015 wird der Apothekenrabatt auf 1,77 EUR abgesenkt (13). Da Turoctocog alfa (NovoEight[®]) erst nach dem 31.12.2013 auf dem Markt verfügbar sein wird, wurde der ab diesem Zeitpunkt relevante Apothekenrabatt zugrunde gelegt.
2. Der Rabatt gemäß § 130a Abs. 1 SGB V (Herstellerrabatt) wurde nicht in Abzug gebracht, da dieser nach § 130a Abs. 1 S. 5 SGB V nur für Fertigarzneimittel erhoben wird, deren Apothekenabgabepreise auf Basis der AMPPreisV ermittelt werden.

Beispielrechnung anhand von 1000 I.E. Advate[®] (PZN: 4007246)

AEK	1144,80 EUR
+ Apothekenzuschlag:	42,85 EUR (3 % vom AEK + 8,35 EUR + 0,16 EUR)
= AVP netto:	1187,65 EUR
+ 19 % Umsatzsteuer:	225,65 EUR
= AVP brutto:	1413,31 EUR
- Apothekenrabatt:	1,80 EUR
Kosten:	1411,51 EUR

Kostenermittlung für Turoctocog alfa (NovoEight[®])

Die in der Tabelle 3-6 zu Turcotocog alfa (NovoEight[®]) dargestellten Preise bzw. Kosten wurden in Analogie zu der bei Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate[®]) angewandten Berechnungsmethode ermittelt. Die hierbei zugrunde gelegten Preise zu Turcotocog alfa (NovoEight[®]) (Tabelle 3-P) stammen von Novo Nordisk, weil die Preisangaben von Turcotocog alfa (NovoEight[®]) erst zum Zeitpunkt der Zulassung und somit zum 15.01.2014 in der Lauer-Taxe gelistet werden.

Tabelle 3-P: Preisangaben für Turoctocog alfa (NovoEight®)

Darreichungsform	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) in EUR	Apothekeneinkaufspreis (AEK) in EUR
250 I.E.	270,00	279,21
500 I.E.	540,00	557,71
1000 I.E.	1080,00	1114,72
1500 I.E.	1620,00	1658,50
2000 I.E.	2160,00	2198,50
3000 I.E.	3240,00	3278,50
Quelle: Novo Nordisk		

Besonderheiten bei der Preisbildung zu Faktor VIII-Präparaten

Die Preise für Faktor VIII-Präparate, die gemäß § 47 AMG von pharmazeutischen Unternehmen direkt an Behandlungseinrichtungen (z. B. Krankenhäuser) und Ärzte abgegeben werden, werden auf dem Verhandlungsweg festgelegt und sind nicht öffentlich zugänglich. Sie sind von Novo Nordisk aus wettbewerbs- und kartellrechtlichen Gründen auch nicht anderweitig in Erfahrung zu bringen. Bei Abgabe von Faktor VIII-Präparaten in öffentlichen Apotheken wird mangels Anwendbarkeit der AMPPreisV die Preisbildung in den jeweiligen Verträgen nach § 129 Abs. 5 SGB V („Arzneiliefervertrag“) zwischen den jeweiligen Apothekerverbänden und den Krankenkassen regional unterschiedlich auf dem Verhandlungsweg festgelegt. Die Preise der regionalen Vereinbarungen werden dynamisch verhandelt und sind daher in Analogie zum Beschluss des G-BA zur Anwendbarkeit der Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet (14). In Folge wurden die Regelungen der regionalen Arzneimittellieferverträge nicht zur Berechnung der Kosten herangezogen.

Ergänzend wurde geprüft, ob möglicherweise öffentlich zugängliche Daten zu den GKV-Umsätzen der Faktor VIII-Präparate verwendet werden dürfen und zugleich auch geeignet sind, eine Kostendarstellung entsprechend den Anforderungen des Dossiers zu ermöglichen.

Hierzu wurden die Eignung der Daten nach § 84 Abs. 5 SGB V überprüft, die zum Zweck der GKV-Arzneimittelschnellinformation (GAmSi) erhoben werden. Der GAmSi-Datensatz ist nicht öffentlich zugänglich und kann daher nicht für die Kostendarstellung verwendet werden. Es handelt sich um zweckgebunden erhobene Daten, die dem GKV-Spitzenverband zur Erfüllung der in § 84 Abs. 5 SGB V bestimmten gesetzlichen Aufgaben übermittelt werden. Eine Verwendung dieser Daten zu anderen Zwecken ist daher nicht statthaft. Bezüglich der Faktor VIII Präparate handelt es sich bei dem GAmSi-Datensatz nur um eine dem Charakter nach ungewichtete Teilerhebung, auch deshalb können die Daten nicht herangezogen werden. Die geforderte standardisierte Kostenerhebung ist mit Hilfe dieser Daten demnach nicht möglich.

Die GAmSi-Statistiken, die zwar öffentlich zugänglich sind, aber auf dem GAmSi-Datensatz basieren, eignen sich aufgrund vieler Limitationen ebenso nicht. Den GAmSi-Statistiken ist beispielsweise nur ein Ausschnitt des Faktor VIII-Marktes zu entnehmen, da je Kassenärztlicher Vereinigung nur die 30 umsatzstärksten Fertigarzneimittel dargestellt werden. Ein Zurückgreifen auf diesen Ausschnitt würde auch eine Ungleichbehandlung der nicht erwähnten Produkte hervorrufen, die durch die frühe Nutzenbewertung nicht begründet werden kann.

In der Gesamtwürdigung sind die aus der GAmSi zu entnehmenden Informationen nicht geeignet, eine vergleichende, standardisierte Kostenerhebung vorzunehmen. Neben der fehlenden Verfügbarkeit des GAmSi-Datensatzes sprechen aufgrund der Zweckgebundenheit der Datenerhebung auch rechtliche Argumente gegen die Verwendbarkeit der GAmSi-Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung und Verhandlung eines Erstattungsbetrages nach § 130 b SGB V.

Weiterhin wurde überprüft, ob Angaben aus der Roten Liste[®] geeignet sind, die Kosten der Faktor VIII-Präparate vergleichend darzustellen. Bei der Roten Liste[®] handelt es sich um ein Verzeichnis von Arzneimitteln in Deutschland, bei dem für Hersteller die Möglichkeit besteht, von ihm vertriebene Arzneimittel kostenpflichtig einzustellen. Die Vollständigkeit der Einträge ist somit nicht gewährleistet. Die Aktualisierung der Roten Liste[®] erfolgt jährlich (Buchausgabe) bzw. halbjährig (Online-Version) und bildet demnach Preisänderungen nicht zeitnah ab, die zum 1. und zum 15. jeden Monats erfolgen können. Eine dennoch vorgenommene stichprobenhafte Überprüfung für die rekombinant hergestellten Faktor VIII-Präparate ergab zudem, das z. B. für Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate[®]) und Octocog alfa der zweiten rFVIII-Generation (Helixate[®] NexGen, Kogenate[®]) für sämtliche Darreichungsformen sowie für Moroctocog alfa (ReFacto AF[®]) lediglich der Vermerk „Preis auf Anfrage“ enthalten ist. Für Octocog alfa der ersten rFVIII-Generation (Recombinate[®]) werden keine Angaben zu Preisen gemacht (15). Die Angaben der Roten Liste[®] werden daher als nicht geeignet angesehen, um eine vergleichende, standardisierte Kostenerhebung vorzunehmen.

Weitere öffentlich zugängliche Angaben zu Preisen von Faktor VIII-Präparaten in Deutschland liegen nicht vor.

Preisprofil der übrigen Faktor VIII-Präparate

Im Rahmen der Beratungsanfrage hat der G-BA Novo Nordisk empfohlen, die Kostenberechnung so umfänglich wie möglich im Dossier darzustellen. Hierzu soll das Preisprofil der Faktor VIII-Arzneimittel soweit wie möglich dargelegt werden (16). In Umsetzung dieser Empfehlung werden im folgenden Abschnitt die AVP und die den Krankenkassen nach Abzug der gesetzlichen Rabatte entstehenden Kosten aller weiteren auf dem Markt verfügbaren Faktor VIII-Präparate dargestellt.

Aufgrund der Unvollständigkeit der Preisangaben in der Lauer-Taxe erfolgt die fiktive Anwendung der AMPPreisV wie folgt:

1. Ist ein AVP in der Lauer-Taxe angegeben, wird dieser übernommen.
2. Ist lediglich der AEK in der Lauer-Taxe angegeben, erfolgt die Ermittlung des AVP sowie der den Krankenkassen entstehenden Kosten analog der Kostenermittlung für Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®).
3. Ist lediglich der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) in der Lauer-Taxe angegeben, wird der Großhandelszuschlag entsprechend § 2 AMPPreisV wie folgt gebildet: $0,0315 \times \text{ApU}$, wobei der so ermittelte Preis den Betrag von 37,80 EUR nicht überschreiten darf. Anschließend wird ein Festzuschlag von 0,70 EUR erhoben. Der so gebildete Großhandelszuschlag wird anschließend auf den ApU aufgeschlagen und bildet den AEK, aus dem wie unter 1. beschrieben der AVP errechnet wird.
4. Ist der ApU nicht in der Lauer-Taxe angegeben, kann die fiktive Anwendung der AMPPreisV nicht erfolgen. In diesem Fall liegen keine öffentlich zugänglichen Angaben zu den Kosten vor.

In den Aufstellungen in Tabelle 3-Q und Tabelle 3-R ist über Fußnoten gekennzeichnet, ob der Wert der Lauer-Taxe entnommen wurde oder rechnerisch gemäß AMPPreisV ermittelt wurde.

Tabelle 3-Q: Kosten aller rekombinanten Faktor VIII-Präparate außer Turoctocog alfa (NovoEight®) und Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	
		Je Packung	Je I.E.
Helixate® NexGen ^c 1000 I.E. ^a , PZN: 00812270	1351,15	1349,35	1,35
Helixate® NexGen ^c 2000 I.E. ^a , PZN: 02498607	2655,80	2654,00	1,33
Helixate® NexGen ^c 250 I.E. ^a , PZN: 00812175	346,03	344,23	1,38
Helixate® NexGen ^c 3000 I.E. ^a , PZN: 07663270	3955,04	3953,24	1,32
Helixate® NexGen ^c 500 I.E. ^a , PZN: 00812181	681,07	679,27	1,36
Kogenate® F-Set 3000 ^b , PZN: 06496976	4046,11	4044,31	1,35
Kogenate® Fertigset 250 ^b , PZN: 03063917	346,46	344,66	1,38
Kogenate® Fertigset 500 ^b , PZN: 03063923	682,79	680,99	1,36
Kogenate® Fertigset 1000 ^b , PZN: 03064118	1355,46	1353,66	1,35
Kogenate® Fertigset 2000 ^b , PZN: 04916457	2700,78	2698,98	1,35

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	
		Je Packung	Je I.E.
Recombinante Antihämophilie Faktor [®] 500 ^b , PZN: 04876373	666,25	664,44	1,33
Recombinante Antihämophilie Faktor [®] 1000 ^b , PZN: 04876396	1322,36	1320,56	1,32
ReFacto AF [®] 1000 I.E. ^b , PZN: 02955938	1199,06	1197,26	1,20
ReFacto AF [®] 1000 I.E. ^b , PZN: 07773343	1199,06	1197,26	1,20
ReFacto AF [®] 2000 I.E. ^b , PZN: 02955944	2387,98	2386,18	1,19
ReFacto AF [®] 2000 I.E. ^b , PZN: 07773366	2387,98	2386,18	1,19
ReFacto AF [®] 250 I.E. ^b , PZN: 02955915	307,37	305,56	1,22
ReFacto AF [®] 250 I.E. ^b , PZN: 07773320	307,37	305,56	1,22
ReFacto AF [®] 3000 I.E. ^b , PZN: 07773372	3576,91	3575,11	1,19
ReFacto AF [®] 500 I.E. ^b , PZN: 02955921	604,59	602,79	1,21
ReFacto AF [®] 500 I.E. ^b , PZN: 07773337	604,59	602,79	1,21

a: Auf Basis des in der Lauer-Taxe gelisteten Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers wurde der Apothekenabgabepreis unter fiktiver Anwendung der AMPPreisV ermittelt (11, 12).

b: Auf Basis des in der Lauer-Taxe gelisteten Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers und des Apothekeneinkaufspreises wurde der Apothekenabgabepreis unter fiktiver Anwendung der AMPPreisV ermittelt (11, 12).

PZN: Pharmazentralnummer
Stand: 01.12.2013

Tabelle 3-R: Kosten aller aus Plasma gewonnener Faktor VIII-Präparate

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	
		Je Packung	Je I.E.
Beriate [®] 1000 I.E. ^a , PZN: 09444916	1123,58	1121,78	1,12
Beriate [®] 2000 I.E. ^a , PZN: 02876819	2214,55	2212,75	1,11
Beriate [®] 250 I.E. ^a , PZN: 09444885	289,13	287,33	1,15
Beriate [®] 500 I.E. ^a , PZN: 09444891	567,28	565,48	1,13
Beriate [®] P 1000 I.E. ^a , PZN: 08911988	1123,58	1121,78	1,12
Beriate [®] P 250 I.E. ^a , PZN: 08911965	289,13	287,33	1,15

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	
		Je Packung	Je I.E.
Beriate® P 500 I.E. ^a , PZN: 08911971	567,28	565,48	1,13
Faktor VIII SDH Intersero® 250 ^d , PZN: 07495890	293,88	292,08	1,17
Faktor VIII SDH Intersero® 500 ^d , PZN: 07495909	576,77	574,97	1,15
Faktor VIII SDH Intersero® 1.000 ^d , PZN: 07495915	1142,54	1140,74	1,14
Fanhdi®i 1000 I.E. ^c , PZN: 00739745	k. A.	k. A	k. A
Fanhdi® 1500 I.E. ^c , PZN: 03178773	k. A.	k. A	k. A
Fanhdi® 250 I.E. ^c , PZN: 00739722	k. A.	k. A	k. A
Fanhdi® 500 I.E. ^c , PZN: 00739739	k. A.	k. A	k. A
Haemate® P 1000 I.E. ^a , PZN: 03331128	1186,79	1184,99	1,18
Haemate® P 250 I.E. ^a , PZN: 03331097	304,94	303,14	1,21
Haemate® P 500 I.E. ^a , PZN: 03331105	598,89	597,09	1,19
Haemoctin SDH® 1000 I.E. ^d , PZN: 06875024	1281,69	1279,89	1,28
Haemoctin SDH® 250 I.E. ^d , PZN: 06875001	346,53	344,73	1,38
Haemoctin SDH® 500 I.E. ^d , PZN: 06875018	693,06	691,26	1,38
IMMUNATE STIM plus® 250 Immuno ^b , PZN: 03930774	279,72	277,92	1,11
IMMUNATE STIM plus® 500 Immuno ^b , PZN: 03930892	549,32	547,51	1,10
IMMUNATE STIM plus® 1000 Immuno ^b , PZN: 03930900	1088,50	1086,70	1,09
Octanate® 1000 ^b , PZN: 08531441	1060,37	1058,57	1,06
Octanate® 250 ^b , PZN: 08531429	273,33	271,53	1,09
Octanate® 500 ^b , PZN: 08531435	535,67	533,87	1,07
Optivate® H G F VIII 1000 I.E. ^d , PZN: 09931757	1148,86	1147,06	1,15
Optivate® H G F VIII 250 I.E. ^d , PZN: 09931734	295,45	293,65	1,17
Optivate® H G F VIII 500 I.E. ^d , PZN: 09931740	579,93	578,13	1,16
Wilate® 1000 I.E. ^b , PZN: 09537641	1136,21	1134,41	1,13
Wilate® 450 I.E. ^b , PZN: 03631451	517,35	515,55	1,15
Wilate® 500 I.E. ^b , PZN: 09537635	573,58	571,78	1,14

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	
		Je Packung	Je I.E.
Wilate [®] 900 I.E. ^b , PZN: 03631474	1023,70	1021,90	1,14
<p>a: Auf Basis des in der Lauer-Taxe gelisteten Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers wurde der Apothekenabgabepreis unter fiktiver Anwendung der AMPPreisV ermittelt (11, 12).</p> <p>b: Auf Basis des in der Lauer-Taxe gelisteten Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers und des Apothekeneinkaufspreises wurde der Apothekenabgabepreis unter fiktiver Anwendung der AMPPreisV ermittelt (11, 12).</p> <p>c: Für das entsprechende Präparat ist gar keine Preisangabe in der Lauer-Taxe zu finden. Daher kann kein fiktiver Apothekenabgabepreis ermittelt werden (12).</p> <p>d: Der Apothekenverkaufspreis ist in der Lauer-Taxe gelistet und wurde übernommen (12).</p> <p>PZN: Pharmazentralnummer Stand: 01.12.2013</p>			

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. 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.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten	Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems (Faktor VIII, Gebührenordnungs-Position 32216)	Patienten-individuell und abhängig von der Situation	Patienten-individuell und abhängig von der Situation
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten	Hemmkörperbestimmung (Bethesda-Assay) Gebührenordnungs-Position 32227)	Patienten-individuell und abhängig von der Situation	Patienten-individuell und abhängig von der Situation
Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten	Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems (Faktor VIII, Gebührenordnungs-Position 32216)	Patienten-individuell und abhängig von der Situation	Patienten-individuell und abhängig von der Situation
Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®)	Faktor FVIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten	Hemmkörperbestimmung (Bethesda-Assay) Gebührenordnungs-Position 32227)	Patienten-individuell und abhängig von der Situation	Patienten-individuell und abhängig von der Situation

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

Laut Fachinformationen von Turoctocog alfa (NovoEight®) sowie von Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®) wird während des Behandlungsverlaufes zur Steuerung der zu verabreichenden Dosis und der Häufigkeit der Injektionen eine angemessene Bestimmung der Faktor VIII-Plasmaspiegel angeraten. Insbesondere größere chirurgische Eingriffen erfordern eine genaue Überwachung der Substitutionstherapie durch Bestimmung der Faktor VIII-Aktivität im Plasma (1, 2). Die Häufigkeit der Bestimmung der Faktor VIII-Plasmaspiegel ist demnach abhängig von Behandlungsregime (Prophylaxe bzw. On-demand-Therapie) wie auch von patientenindividuellen Faktoren. Sie unterscheidet sich nicht in Abhängigkeit vom eingesetzten Faktor VIII-Präparat.

Zudem sollten Patienten regelmäßig auf die Bildung von Inhibitoren gegen Faktor VIII überwacht werden. Die quantitative Bestimmung des Inhibitor-Titers erfolgt über das Bethesda-Assay; eine Bethesda-Einheit ist definiert als Inhibitormenge, die die Faktor VIII-Aktivität eines Normalplasmapools halbiert (17). Ein Test muss dann durchgeführt werden, wenn die erwarteten Faktor VIII-Plasmaaktivitäten nicht erreicht werden oder wenn die Blutung mit einer angemessenen Dosis nicht beherrscht wird (1, 2).

Die Häufigkeit der Durchführung von Inhibitor-Tests gemäß den Vorgaben in den Fachinformationen zu Turoctocog alfa (NovoEight®) und Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®) ist demnach abhängig vom Auftreten entsprechender klinischer Anzeichen. Sie unterscheidet sich nicht in Abhängigkeit vom eingesetzten Faktor VIII-Präparat.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

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

Laut Fachinformationen von Turoctocog alfa (NovoEight®) und Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®) ist während des Behandlungsverlaufes zur Steuerung der zu verabreichenden Dosis und der Häufigkeit der Injektionen eine angemessene Bestimmung der Faktor VIII-Spiegel angeraten. Bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der Substitutionstherapie durch Bestimmung der Faktor VIII-Aktivität im Plasma unerlässlich (1, 2). Entsprechend den Angaben aus dem EBM (Einheitlicher Bewertungsmaßstab) 2013 (Stand: 1. Juli 2013) wird die quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems als Gebührenordnungs-Position 32216 mit 24,30 € vergütet.

Weiterhin sollten entsprechend der Fachinformationen alle Patienten, die mit Blutgerinnungsfaktor VIII behandelt werden, regelmäßig auf die Bildung von Inhibitoren gegen Faktor VIII überwacht werden. Eine Testung auf Inhibitoren muss erfolgen, wenn die

erwarteten Faktor VIII-Plasmaaktivitäten nicht erreicht werden oder die Blutung nicht mit einer angemessenen Dosis beherrscht wird (1, 2). Entsprechend den Angaben aus dem EBM 2013 (Stand: 1. Juli 2013) wird die Hemmkörperbestimmung (Bethesda-Assay) als Gebührenordnungs-Position 32227 mit 20,70 € vergütet.

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie A-Patienten	Hemmkörperbestimmung (Bethesda-Assay) Gebührenordnungs-Position 32227)	Patienten-individuell und abhängig von der Situation	Patienten-individuell und abhängig von der Situation
Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie A-Patienten	Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems (Faktor VIII, Gebührenordnungs-Position 32216)	Patienten-individuell und abhängig von der Situation	Patienten-individuell und abhängig von der Situation

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie A-Patienten	202 174 - 211 226	672 430 192 - 757 035 418
Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®)	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie A-Patienten	205 191-217 261	682 466 463- 778 665 001

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

Die der GKV entstehenden Jahrestherapiekosten sind nicht in der im Dossier vorgesehenen Art darstellbar, da Turoctocog alfa (NovoEight®) nicht der AMPreisV unterliegt. Zudem sind Dosis und Dauer der Substitutionstherapie vom Schweregrad des Faktor VIII-Mangels, Ort und Ausmaß der Blutung sowie vom klinischen Zustand des Patienten abhängig. Die erforderliche Dosierung und Häufigkeit der Anwendung orientieren sich an der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall.

Die vorgenommene Darstellung erfolgt unter fiktiver Anwendung der AMPreisV für die Kosten je I.E. Diese betragen für Turoctocog alfa (NovoEight®) 1,34 €- 1,40 € und für Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®) 1,36 €- 1,44 €(vgl. Tabelle 3-6).

Zur Ermittlung des Gesamtverbrauchs von Faktor VIII je Hämophilie A-Patient werden wegen der Limitationen in Bezug auf die Ermittlung der patientenindividuellen Verbräuche die durchschnittlichen Verbrauchsdaten aus dem DHR für das Jahr 2010 zugrunde gelegt .

Hieraus ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch von 150 876 I.E. Faktor VIII je Hämophilie A-Patient. Die Anzahl der Patienten, die der Berechnung zugrunde liegen beträgt 3326 - 3584 (vgl. Tabelle 3-1).

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 sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In der derzeitigen Versorgungssituation ist davon auszugehen, dass jeder Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie A-Patient mit einem Faktor VIII-Präparat versorgt werden kann. Gegenanzeigen sämtlicher Faktor VIII-Präparate betreffen lediglich im Einzelfall vorkommende Überempfindlichkeiten gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Präparates und beeinflussen den Versorgungsanteil nicht. Der Versorgungsanteil für Turoctocog alfa (NovoEight®) wird sich aufgrund der sehr geringen Anzahl von Neuerkrankungen der Hämophilie A insbesondere aus einem Wechsel der Therapie bei der prävalenten Patientenpopulation ergeben.

Die jüngst von Mondorf et al. (19) (s. Abschnitt 3.1.2) durchgeführte Patientenbefragung verdeutlicht, dass eindeutige Patientenpräferenzen für den Wechsel auf ein rekombinant hergestelltes Faktor VIII-Präparat vorhanden sind: Von 112 befragten Hämophilie A-Patienten, die mit einem aus Plasma hergestellten Faktor VIII-Präparat behandelt werden, wünschten sich 13 % die Umstellung auf ein rekombinant hergestelltes Faktor VIII-Präparat. In Deutschland werden derzeit ca. 45 % aller substitutionspflichtigen Patienten mit einem aus Plasma hergestellten Faktor VIII-Präparat behandelt. Bei 3326 - 3584 GKV-Patienten wären dies ca. 1555 Patienten, so dass bei Berechnung auf Basis der o.g. 13 % aktuell bei ca. 202 Patienten der Wunsch zu einem Wechsel bestehen würde. Weitere 57 % der Patienten waren in der Erhebung von Mondorf et al. unsicher bezüglich des Beibehaltens der bisherigen Therapie mit einem aus Plasma hergestellten Faktor VIII-Präparat und könnten deshalb ebenfalls für den Wechsel auf ein rekombinant hergestelltes Faktor VIII-Präparat in Betracht kommen.

Basierend auf diesen Daten sowie ergänzenden internen Schätzungen (u.a. zur Umstellung innerhalb der Gruppe der rekombinant hergestellten Faktor VIII-Präparate) geht Novo Nordisk davon aus, dass zunächst jährlich 4 - 5 % der auf ein Faktor VIII-Präparat eingestellten Patienten auf ein anderes Faktor VIII-Präparat umgestellt werden. Bei einer ermittelten Prävalenz von 3326 - 3584 substitutionspflichtigen Hämophilie A-Patienten ergeben sich demnach jährlich 133 - 179 Patienten, bei denen das Präparat gewechselt wird und die deshalb für eine Umstellung auf Turoctocog alfa (NovoEight®) in Frage kommen. Novo Nordisk geht davon aus, dass ca. 40 - 50 % der umgestellten Patienten auf Turoctocog alfa (NovoEight®) eingestellt werden. Hieraus ergibt sich für das erste Jahr nach Markteinführung eine Patientenzahl von ca. 53 - 90 Patienten, die mit Turoctocog alfa (NovoEight®) versorgt werden.

Die Einschätzung des Versorgungsanteils von Turoctocog alfa (NovoEight®) ist allerdings mit Unsicherheiten verbunden. Hintergrund sind u.a. die Besonderheiten der Preisbildung und der Vertriebswege von Faktor VIII-Präparaten. Faktor VIII-Präparate unterliegen gemäß § 1 Abs. 3 AMPreisV nicht der Arzneimittelpreisverordnung. Zugleich sind sie gemäß § 47 Abs. 1 S. 2a AMG nicht an den Vertriebsweg über Apotheken gebunden, sondern

werden zu ca. 95 % des gesamten Faktor VIII-Marktes direkt von den pharmazeutischen Unternehmern an Krankenhäuser und hämostaseologisch qualifizierte Ärzte abgegeben. Insbesondere größere Behandlungszentren bedienen sich für den Einkauf von Faktor VIII-Präparaten eines Vergabeverfahrens, dessen Ausgang an dieser Stelle nicht antizipiert werden kann. Im Ergebnis des Vergabeverfahrens steht dem Behandlungszentrum zwar eine Auswahl unterschiedlicher Faktor VIII-Präparate zur Verfügung, aber nicht das gesamte Spektrum auf dem Markt befindlicher Präparate. Somit ist der künftige Versorgungsanteil von Turoctocog alfa (NovoEight®) auch von Faktoren bestimmt, die derzeit nicht vorhersehbar sind.

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 Darstellung der Jahrestherapiekosten erfolgte unter fiktiver Anwendung der AMPreisV und ist nicht sinnvoll mit den zu erwartenden Versorgungsanteilen zu verknüpfen. Die realen Versorgungskosten werden einerseits durch den Modus der Vergütung (z. B. Einzelverordnung oder Zusatzentgelt) des Einsatzes von Faktor VIII-Präparaten durch die GKV bestimmt. Andererseits sind die Jahrestherapiekosten wesentlich vom Verbrauch bestimmt, der patientenindividuell und situationsabhängig ist. Aufgrund des vergleichbaren pharmakokinetischen Profils von Turoctocog alfa (NovoEight®) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®) ist keine Veränderung des Verbrauchs zu erwarten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zu Behandlungsdauer, Therapiemodalitäten und zusätzlich notwendigen Leistungen wurden den Fachinformationen von Turoctocog alfa (NovoEight®) und Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation (Advate®) entnommen. Die Darstellung der effektiven Verbräuche entstammt den jeweiligen Zulassungsstudien der beiden Präparate.

Die Kosten für die Arzneimittel basieren auf den soweit vorhandenen Angaben der Lauer-Taxe mit dem Informationsstand 1.12.2013 und wurden unter fiktiver Anwendung der AMPreisV errechnet.

Die EBM-Ziffern und Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen entstammen dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung.

Für die Angaben zu den epidemiologischen Kennzahlen wird auf die Informationsbeschaffung in 3.2.3 verwiesen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Novo Nordisk A/S. Fachinformation. NovoEight® 250/ 500/ 1500/ 2000 /3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Bagsvaerd, Dänemark: Novo Nordisk A/S; Stand: November 2013.
2. Baxter AG. Fachinformation. ADVATE® 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./1500 I.E./2000 I.E./2500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Wien, Österreich: Baxter AG; Stand: Juli 2012.
3. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg); Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht: Im Jahr 2009. Bonn: Statistisches Bundesamt; 2013 [cited 2013 October 22]; Available from: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=11644337&nummer=223&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=4745411.
4. Novo Nordisk. Clinical Study Report GUARDIAN 1. 2012.
5. Novo Nordisk. Clinical Study Report GUARDIAN 3. 2012.
6. Tarantino MD, Collins PW, Hay CR, Shapiro AD, Gruppo RA, Berntorp E, et al. Clinical evaluation of an advanced category antihaemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia A. *Haemophilia*. 2004 Sep;10(5):428-37.
7. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2012 Jan;19(1):e1-47.
8. Richards M, Williams M, Chalmers E, Liesner R, Collins P, Vidler V, et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *Br J Haematol*. 2010 May;149(4):498-507.
9. Collins PW, Bjorkman S, Fischer K, Blanchette V, Oh M, Schroth P, et al. Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens. *J Thromb Haemost*. 2010 Feb;8(2):269-75.

10. Novo Nordisk. Turoctocog alfa. Trial ID: NN7008-3522. Clinical Trial Report. Appendix 16.1.1. A Multi-Centre , Multi-National, Open-Label Sequential Trial Comparing Pharmacokinetics and Safety of N8 and Advate® in Subjects with Haemophilia A. 2012.
11. Bundesministerium für Justiz (BMJ). Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV). Stand: 17.09.2012.
12. Lauer-Taxe Online. Faktor VIII Präparate Stand: 1 Dezember 2013.
13. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband e.V. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013 zwischen dem Spitzenverband der Krankenkassen, Berlin und dem Deutschen Apothekerverband e.V., Berlin. 2013.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V - Eribulin. Berlin 2012. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1925/2012-04-19_AM-RL-XII_Eribulin_TrG.pdf.
15. Rote Liste® Service GmbH. FachInfo-Service. 16.1.C.1.1.1.1.1. Blutgerinnungsfaktor VIII, rekombinant/gentechnisch hergestellt. Präparatliste mit Preispackungsangaben. . Frankfurt: Rote Liste® Service GmbH; 2013.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2013-B-006, Turoctocog alfa zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A (angeborener Faktor VIII Mangel). Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss; 2013.
17. Großmann R. 2.11 Faktor-VIII-Inhibitoren. In: Bruhn HD, Hach-Wunderle V, Schambeck CM, Scharf RE, editors. Hämostaseologie für die Praxis Sicher durch den Alltag. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2011. p. 104-9.
18. Paul-Ehrlich-Institut. Berichte nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG). Angaben zu Patienten mit angeborenen Hämostasesstörungen der Jahre 2008 bis 2012. 2013. Available from: http://www.pei.de/DE/infos/meldepflichtige/meldung-blutprodukte-21-transfusionsgesetz/berichte/berichte-21tfg-node.html;jsessionid=B1EAAAC92A42F78410769419D92E922BF.1_cid354#doc3258776bodyText2.
19. Mondorf W, Kalnins W, Klamroth R. Recombinant or plasma derived factor concentrates – results of a self evaluation in patients with haemophilia in Germany. 58 Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung; 12th-15th February 2014; Vienna, Austria 2013.

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.

Aus der Fachinformation von Turoctocog alfa (NovoEight®) ergeben sich folgende Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung.

Dosierung und Art der Anwendung

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

Zuvor unbehandelte Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von NovoEight® bei zuvor unbehandelten Patienten ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Dosierung

Die Dosis und Dauer der Substitutionstherapie sind vom Schweregrad des Faktor VIII-Mangels, Ort und Ausmaß der Blutung sowie vom klinischen Zustand des Patienten abhängig.

Die Anzahl der Faktor VIII-Einheiten wird, auf Grundlage des derzeitigen WHO-Standards für Faktor VIII-Produkte, in Internationalen Einheiten (I.E.) ausgedrückt. Die Faktor VIII-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (bezogen auf normale menschliche Plasmaspiegel) oder in Internationalen Einheiten (bezogen auf einen 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 normalen menschlichen Plasmas.

Bedarfsbehandlung

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 = Körpergewicht (kg) x erwünschter Faktor VIII-Anstieg (%) (I.E. / dl) x 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.

Bei den nachfolgend aufgeführten Blutungsereignissen sollte die Faktor VIII-Aktivität nicht unter den angegebenen Plasmaspiegel (in % des Normbereichs oder in I.E. / dl) im angegebenen Behandlungszeitraum abfallen. Die Angaben in der nachstehenden Tabelle 3-S können als Dosierungsrichtwerte bei Blutungsereignissen und chirurgischen Eingriffen verwendet werden:

Tabelle 3-S: Leitfaden für die Dosierung bei Blutungsereignissen und chirurgischen Eingriffen

Schweregrad der Blutung/ Art des chirurgischen Eingriffs	Erforderlicher Faktor-VIII-Spiegel (%) (I.E./dl)	Häufigkeit der Anwendung (Stunden)/ Dauer der Therapie (Tage)
<u>Blutung</u>		
Beginnende Hämarthrosen, Muskelblutungen oder Blutungen im Mundbereich		Wiederholung alle 12 - 24 Stunden, mindestens 1 Tag, bis die Blutung (erkennbar anhand der Schmerzen) gestillt oder eine Wundheilung eintritt.
Umfangreichere Hämarthrosen, Muskelblutungen oder Hämatome	30 - 60	Wiederholung der Infusion alle 12 - 24 Stunden über 3 - 4 Tage oder länger, bis die Schmerzen und akuten Beeinträchtigungen aufhören.
Lebensbedrohliche Blutungen	60 - 100	Wiederholung der Infusion alle 8 - 24 Stunden, bis der Patient außer Gefahr ist.
<u>Operationen</u>		
<i>Kleinere Eingriffe einschließlich Zahnextraktionen</i>	30 - 60	Alle 24 Stunden, mindestens 1 Tag, bis eine Wundheilung eintritt.
<i>Größere Eingriffe</i>	80 - 100 (prä-und postoperativ)	Wiederholung der Infusion alle 8 - 24 Stunden, bis zur ausreichenden Wundheilung, anschließend Weiterbehandlung für mindestens 7 Tage zur Aufrechterhaltung einer Faktor VIII-Aktivität von 30 - 60 % (I.E. / dl)

Prophylaxe

Zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A. Die üblichen empfohlenen Dosen betragen 20 - 40 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht alle zwei Tage oder 20 - 50 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht 3 x pro Woche. In einigen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

Behandlungsüberwachung

Während des Behandlungsverlaufs wird, zur Steuerung der zu verabreichenden Dosis und der Häufigkeit der Injektionen, eine angemessene Kontrolle der Faktor VIII-Spiegel empfohlen. Insbesondere bei großen chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der Substitutionstherapie mit Hilfe einer Gerinnungsanalyse (Faktor VIII-Aktivität im Plasma) unerlässlich. Einzelne Patienten können unterschiedlich auf Faktor VIII ansprechen, wodurch es zu unterschiedlichen *in vivo* Wiederfindungsraten (Recovery) und Halbwertszeiten kommen kann.

Chirurgische Eingriffe

Es gibt keine Erfahrungen bezüglich chirurgischer Eingriffe bei pädiatrischen Patienten.

Ältere Menschen

Es gibt keine Erfahrungen bei Patienten > 65 Jahren.

Kinder und Jugendliche

Zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten unter zwölf Jahren betragen die empfohlenen Dosen 25 - 50 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht alle zwei Tage oder 25 - 60 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht 3 x pro Woche. Bei pädiatrischen Patienten über zwölf Jahren entsprechen die Dosierungsempfehlungen denen für Erwachsene.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Die empfohlene Infusionsrate für NovoEight® beträgt 1 - 2 ml / min. Die Infusionsrate sollte sich nach dem Befinden des Patienten richten.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Bekannte allergische Reaktionen gegen Hamsterprotein.

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

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen auf NovoEight® 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, generalisierte Urtikaria, Engegefühl im Brustbereich, pfeifendes Atmen, Hypotonie sowie Anaphylaxie aufgeklärt werden.

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

Hemmkörper (Inhibitoren)

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörpern) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Hemmkörper sind im Allgemeinen gegen die prokoagulatorische Aktivität des Faktor VIII gerichtete IgG Immunglobuline, die in modifizierten Bethesda-Einheiten (B.E.) pro Milliliter Plasma mittels modifiziertem Assay quantifiziert werden. Das Risiko einer Hemmkörperentwicklung korreliert mit der Exposition gegenüber Faktor VIII, wobei das Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. Selten können sich Hemmkörper nach mehr als 100 Expositionstagen entwickeln.

Bei vorbehandelten Patienten mit mehr als 100 Expositionstagen und einer Hemmkörperentwicklung in der Vergangenheit wurden beim Wechsel von einem rekombinanten Faktor VIII-Produkt zu einem anderen Fälle von Wiederauftreten von Hemmkörpern (niedrigtitrig) beobachtet. Es wird daher empfohlen, alle Patienten nach einem Produktwechsel sorgfältig auf das Auftreten von Hemmkörpern zu überwachen.

Im Allgemeinen sollten alle Patienten, die mit rekombinatem Gerinnungsfaktor VIII behandelt werden, sorgfältig durch geeignete klinische Beobachtungen und Laboruntersuchungen auf die Entwicklung von Hemmkörpern überwacht werden. Wird die erwartete Faktor VIII-Aktivität im Plasma nicht erreicht oder können Blutungen nicht mit einer angemessenen Dosis gestillt werden, sollte auf das Vorhandensein von Faktor VIII-Hemmkörpern getestet werden. Bei Patienten mit hohen Inhibitorspiegeln kann die Faktor VIII-Therapie unwirksam sein und andere Therapiemöglichkeiten sollten in Betracht gezogen werden. Die Behandlung dieser Patienten sollte von in der Behandlung von Hämophilie und Faktor VIII-Hemmkörpern erfahrenen Ärzten durchgeführt werden.

Im Interesse des Patienten wird dringend empfohlen, jede Verabreichung von NovoEight® an einen Patienten mit dem Namen und der Chargennummer des Produktes zu dokumentieren, um eine Verbindung zwischen dem Patienten und der Charge des Arzneimittels zu bewahren.

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: www.pei.de
anzuzeigen.

Hinweise in Bezug auf sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält nach Rekonstitution 0,31 mmol Natrium (7 mg) pro ml der rekonstituierten Lösung. Dies ist bei Patienten unter einer natriumkontrollierten Diät zu berücksichtigen.

Kinder und Jugendliche

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit NovoEight[®] wurden keine Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

NovoEight[®] hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Inkompatibilitäten

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

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet:

Zwei Jahre

Innerhalb der Dauer der Haltbarkeit kann das Produkt einmalig bis zu sechs Monate bei einer Raumtemperatur von $\leq 30^\circ\text{C}$ gelagert werden. Sobald das Produkt aus dem Kühlschrank entnommen wurde, darf es nicht wieder in den Kühlschrank zurückgestellt werden. Bitte vermerken Sie den Beginn der Lagerung bei Raumtemperatur auf dem Umkarton. Lassen Sie die Durchstechflasche im Umkarton, um diese vor Licht zu schützen.

Nach Rekonstitution:

Die chemische und physikalische Stabilität bei der Anwendung wurde für 24 Stunden bei Aufbewahrung bei $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$ und für vier Stunden bei Aufbewahrung $\leq 30^\circ\text{C}$ gezeigt. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort nach Rekonstitution verwendet werden. Wird es nicht sofort verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten während der Anwendung und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung der Anwender und sollen eine Aufbewahrung für vier Stunden bei $\leq 30^\circ\text{C}$ oder für 24 Stunden bei $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$ normalerweise nicht überschreiten, es sei denn, die Rekonstitution hätte unter kontrollierten und validierten sterilen Bedingungen stattgefunden.

Nicht verwendetes Arzneimittel, das für mehr als vier Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt wurde, sollte entsorgt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern ($2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$). Nicht einfrieren.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

NovoEight[®] ist nach Rekonstitution des Pulvers mit dem in der Spritze mitgelieferten Lösungsmittel intravenös zu verabreichen. Nach Rekonstitution ist die Lösung klar oder leicht schillernd. Verwenden Sie keine Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen enthalten.

Darüber hinaus benötigen Sie ein Infusionsset (Schlauch und Butterfly-Flügelkanüle), sterile Alkoholtupfer, Mulltupfer und Pflaster.

Achten Sie stets auf eine sterile Arbeitsweise.

Entsorgung:

Entsorgen Sie nach der Injektion jegliche unbenutzte NovoEight® Lösung, die Spritze mit dem Infusionsset, die Durchstechflasche mit dem Durchstechflaschen-Adapter sowie andere Abfallmaterialien sicher wie von Ihrem Apotheker angewiesen.

Entsorgen Sie diese nicht mit dem normalen Haushaltsabfall.

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

Der in Modul 4 beschriebene Zusatznutzen weist keine Unterschiede für Teilpopulationen bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens auf und erstreckt sich demnach auf die gesamte Zielpopulation. Insofern existieren für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die sonstigen Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Turoctocog alfa (NovoEight®) sowie die Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels sind im CHMP-Assessment-Report (Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment-Report) aufgeführt. Neben den Hinweisen aus der Fachinformation werden konkret folgende Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels gemacht.

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (PSUR)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 8 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

Risk-Management-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risk-Management-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).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

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

Der in Modul 4 beschriebene Zusatznutzen weist keine Unterschiede für Teilpopulationen bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens auf und erstreckt sich demnach auf die gesamte Zielpopulation. Insofern existieren für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 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.

Der Risk-Management-Plan, der Bestandteil der Zulassungsunterlagen ist, beschreibt die Aktivitäten von Novo Nordisk, um die Risiken bei der Anwendung von Turoctocog alfa (NovoEight®) zu minimieren und einen bestimmungsgemäßen Gebrauch zu sichern. Bei seiner Bewertung kam der CHMP zu dem Schluss, dass neben den Hinweisen in der Produktinformation folgende Maßnahmen zur Risiko-Minimierung erforderlich sind. Die Angaben basieren auf dem Kapitel 2.8. des CHMP-Assessment-Report von Turoctocog alfa (NovoEight®) (1).

Das CHMP erhielt zum eingereichten Risk-Management-Plan das folgende Beratungsergebnis des PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee;

Pharmakovigilanz-Komitee zur Risikobewertung): Basierend auf der kritischen Durchsicht des Risk-Management-Plans, Version 3.0, erachtet das PRAC einstimmig das Risk-Management-System für Turoctocog alfa (NovoEight®) zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A für geeignet.

Dieses Beratungsergebnis bezieht sich auf die folgenden Inhalte des Risk-Management-Plans (Tabelle 3-T, Tabelle 3-U, Tabelle 3-V):

Tabelle 3-T: Sicherheitsbedenken

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Wesentliche bekannte Risiken	Entwicklung von Inhibitoren
	Allergische-/Überempfindlichkeits-Reaktionen
Wesentliche mögliche Risiken	Verwechslung unterschiedlicher (Dosis)-Stärken
Fehlende Information	Ältere Patienten
	Zuvor unbehandelte Patienten
	Patienten mit HIV (CD4 < 200 Zellen/ μ l) oder Hepatitis C (virale Last > 200 Partikel/ μ l)
	Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionseinschränkung
	Patienten mit leichter oder mittelschwerer Hämophilie
	Anwendung bei weiblichen Patienten mit Hämophilie A einschließlich schwangerer und stillender Frauen
	ITI-Therapie
CD4 = cluster of differentiation 4 (differenzierender Oberflächenmarker auf Lymphozyten); HCV = Hepatitis C Virus; HIV = Humanes Immundefizienz Virus; ITI = Immuntoleranzinduktion.	

Tabelle 3-U: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Studien/Maßnahmen im Pharmakovigilanz-Plan

Studie/Art der Maßnahme Bezeichnung Kategorie 1-3	Zielsetzung	Bezug zu Sicherheitsbedenken	Status, Datum der Einreichung von Interims- oder Abschlussberichten
Klinische Studie NN7008-3809 Sicherheit und Wirksamkeit von	- Häufigkeit des Auftretens von Faktor VIII-Inhibitoren - Häufigkeit	- Entwicklung von Inhibitoren -Allergische-/Überempfindlichkeits-	Geplant Abschlussbericht (geplant): 10. Februar 2017

Studie/Art der Maßnahme Bezeichnung Kategorie 1-3	Zielsetzung	Bezug zu Sicherheitsbedenken	Status, Datum der Einreichung von Interims- oder Abschlussberichten
Turoctocog alfa in der Prophylaxe und Behandlung von Blutungen bei zuvor unbehandelten pädiatrischen Patienten mit Hämophilie A Kategorie 3	unerwünschter Ereignisse - Hämostatischer Effekt bei der Behandlung von Blutungen - Annualisierte Blutungsrate	Reaktionen - Zuvor unbehandelte Patienten - ITI Therapie	
PASS NN7008-3553 Multizentrische nicht-interventionelle Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von Turoctocog alfa in der Langzeit-Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie A (FVIII < 2%) Kategorie 3	- Häufigkeit des Auftretens von Faktor VIII-Inhibitoren - Häufigkeit unerwünschter Ereignisse - Hämostatischer Effekt bei der Behandlung von Blutungen - Annualisierte Blutungsrate	- Entwicklung von Inhibitoren - Allergische-/Überempfindlichkeits-Reaktionen - Verwechslung unterschiedlicher (Dosis)-Stärken - Ältere Patienten - Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionseinschränkung - Patienten mit mittelschwerer Hämophilie	Geplant Abschlussbericht (geplant): 02. August 2018
FVIII = Faktor VIII; ITI = Immuntoleranzinduktion; PASS = post-authorisation safety study (Studie zur Sicherheit nach Zulassung).			

Tabelle 3-V: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Bekannte Risiken		
Entwicklung von Inhibitoren	SmPC/Fachinformation Abschnitt 4.4: <ul style="list-style-type: none"> „Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörpern) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Hemmkörper sind im Allgemeinen gegen die prokoagulatorische Aktivität des Faktor VIII gerichtete IgG Immunglobuline, die in modifizierten Bethesda-Einheiten (B.E.) pro Milliliter Plasma mittels 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>modifiziertem Assay quantifiziert werden. Das Risiko einer Hemmkörperentwicklung korreliert mit der Exposition gegenüber Faktor VIII, wobei das Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. Selten können sich Hemmkörper nach mehr als 100 Expositionstagen entwickeln.“</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Bei vorbehandelten Patienten mit mehr als 100 Expositionstagen und einer Hemmkörperentwicklung in der Vergangenheit wurden beim Wechsel von einem rekombinanten Faktor-VIII-Produkt zu einem anderen Fälle von Wiederauftreten von Hemmkörpern (niedrigtitrig) beobachtet. Es wird daher empfohlen, alle Patienten nach einem Produktwechsel sorgfältig auf das Auftreten von Hemmkörpern zu überwachen.“ • „Im Allgemeinen sollten alle Patienten, die mit rekombinatem Gerinnungsfaktor VIII behandelt werden, sorgfältig durch geeignete klinische Beobachtungen und Laboruntersuchungen auf die Entwicklung von Hemmkörpern überwacht werden. Wird die erwartete Faktor-VIII-Aktivität im Plasma nicht erreicht oder können Blutungen nicht mit einer angemessenen Dosis gestillt werden, sollte auf das Vorhandensein von Faktor-VIII-Hemmkörpern getestet werden. Bei Patienten mit hohen Inhibitorspiegeln kann die Faktor-VIII-Therapie unwirksam sein und andere Therapiemöglichkeiten sollten in Betracht gezogen werden. Die Behandlung dieser Patienten sollte von in der Behandlung von Hämophilie und Faktor-VIII-Hemmkörpern erfahrenen Ärzten durchgeführt werden.“ 	
Allergische-/Überempfindlichkeits-Reaktionen	<p>SmPC/Fachinformation Abschnitt 4.3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Bekannte allergische Reaktion auf Hamsterprotein.“ <p>SmPC/Fachinformation Abschnitt 4.4:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen auf NovoEight® 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, generalisierte Urtikaria, Engegefühl im Brustbereich, pfeifendes Atmen, Hypotonie sowie Anaphylaxie aufgeklärt werden. Im Falle eines Schocks sollte eine Schocktherapie entsprechend des medizinischen Standards durchgeführt werden.“ 	Keine
Potentielle Risiken		
Verwechslung unterschiedlicher (Dosis)-Stärken	<p>Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Überprüfen Sie den Namen, die Stärke und die Farbe der Packung, um sicherzustellen, dass sie das richtige Produkt 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	enthält.“	
Fehlende Information		
Ältere Patienten	SmPC/Fachinformation Abschnitt 4.2: • „Es gibt keine Erfahrungen bei Patienten > 65 Jahren.“	Keine
Zuvor unbehandelte Patienten	SmPC/Fachinformation Abschnitt 4.2: • „Die Sicherheit und Wirksamkeit von NovoEight® bei zuvor unbehandelten Patienten ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.“	Keine
Patienten mit schwerer HIV oder HCV (Erkrankung)	Keine	Keine
Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionseinschränkung	Keine	Keine
Patienten mit leichter oder mittelschwerer Hämophilie A	Keine	Keine
Anwendung bei weiblichen Patienten	SmPC/Fachinformation Abschnitt 4.6: • „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.“	Keine
Anwendung in der ITI Therapie	Keine	Keine
SmPC = summary of product characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels); HCV = Hepatitis C Virus; HIV = Humanes Immundefizienz Virus; ITI = Immuntoleranzinduktion.		

Ein aktualisierter RMP ist nach den in Abschnitt 3.4.2 benannten Bedingungen einzureichen.

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

Der in Modul 4 beschriebene Zusatznutzen weist keine Unterschiede für Teilpopulationen bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens auf und erstreckt sich demnach auf die gesamte Zielpopulation. Insofern existieren für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 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.

Gegenwärtig existieren keine von der Fachinformation oder dem Risk-Management-Plan abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

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

Der in Modul 4 beschriebene Zusatznutzen weist keine Unterschiede für Teilpopulationen bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens auf und erstreckt sich demnach auf die gesamte Zielpopulation. Insofern existieren für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Ziel der Informationsbeschaffung war die Darstellung der aktuellen Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Turoctocog alfa (NovoEight®). Die verfügbaren Quellen wurden mittels Handsuche auf beste Evidenz durchsucht. Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung und dem Risk-Management-Plan wurden der Fachinformation sowie dem CHMP-Assessment-Report entnommen.

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment Report. NovoEight. EMA/612026/2013. International non-proprietary name: Turoctocog alfa. Procedure No. EMEA/H/C/002719/0000. 2013.