

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Emicizumab (Hemlibra[®])

Roche Pharma AG

Modul 3 A

*Emicizumab als Routineprophylaxe bei Patienten mit
mittelschwerer Hämophilie mit schwerem
Blutungsphänotyp ohne Faktor-VIII-Hemmkörper*

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

Stand: 14.02.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	11
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	13
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	22
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	24
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	25
Referenzliste für Abschnitt 3.2	26
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	31
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	31
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	35
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	49
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	52
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	54
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	56
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	56
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	57
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	59
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	59
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	71
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	72
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	76
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	80
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	81
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	81
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	82
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	83

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A in Deutschland (Prävalenzraten je 100 000 männliche Bevölkerung in Klammern)	17
Tabelle 3-2: Prävalenzraten (je 100 000 männliche Bevölkerung) der mittelschweren Hämophilie A nach Altersgruppen 2023 in Deutschland, in Abhängigkeit zweier unterschiedlicher regressionsanalytischer Prognosemethoden	18
Tabelle 3-3: Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A nach Altersgruppen 2023	18
Tabelle 3-4: Anzahl der Einzelfallmeldungen beim DHR, bei denen eine Angabe über Prophylaxe/Bedarfsbehandlung vorhanden ist.....	19
Tabelle 3-5: Berechnung der Anteile von Patienten mit mittelschwerer Hämophilie mit Routineprophylaxe	20
Tabelle 3-6: Mittlere, nach Patientenzahlen gewichtete, Anteile an Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A und Routineprophylaxe (fett gedruckt).....	20
Tabelle 3-7: Patienten, mit mittelschwerer Hämophilie A und Routineprophylaxe (Rechnungsweg in Klammern) 2023 in Deutschland.....	21
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet 2023.....	21
Tabelle 3-9: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation in den Jahren 2023 bis 2028	22
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A und Routineprophylaxe 2023.....	23
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit Emicizumab in der vorliegenden Indikation infrage kommen.....	24
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	24
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (Emicizumab und ZVT(Prophylaxe))*	32
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (Emicizumab und ZVT).....	34
Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (Emicizumab und ZVT)	36
Tabelle 3-16 Kalkulation des Verbrauchs an Durchstechflaschen pro Gabe (Emicizumab und ZVT)	40
Tabelle 3-17: Kosten von Emicizumab und der ZVT	50
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (Emicizumab und ZVT)	53
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	53
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für Emicizumab und die ZVT pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	54
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für Emicizumab und die ZVT	54
Tabelle 3-22: Ergebnisse von Gerinnungstests, die Emicizumab beeinflusst bzw. nicht beeinflusst	67

Tabelle 3-23: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans (4).....77

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind82

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells	15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
aPCC	Aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
DDD	Defined Daily Doses
DHR	Deutsches Hämophileregister
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EUHASS	European Haemophilia Safety Surveillance
FVIII	Gerinnungsfaktor VIII
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IU	International Unit
mAK	monoklonaler Antikörper
NCI	National Cancer Institut
PASS	Post-authorisation safety study
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PedNET	Pediatric Network
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
PSUR	Periodic Safety Update Report
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
SGB	Sozialgesetzbuch
TFG	Transfusionsgesetz
WFH	World Federation of Hemophilia
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Emicizumab wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A (hereditärer Faktor VIII (FVIII)-Mangel)

- mit FVIII-Hemmkörpern,

- ohne FVIII-Hemmkörper mit:
 - schwerer Erkrankung (FVIII < 1 %)
 - mittelschwerer Erkrankung (FVIII \geq 1 % und \leq 5 %) mit schwerem Blutungsphänotyp (1).

Die Ausführungen im Rahmen des Nutzendossiers beziehen sich auf die Anwendung von Emicizumab bei Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A (hereditärer FVIII-Mangel, FVIII \geq 1 % und \leq 5 %) mit schwerem Blutungsphänotyp ohne FVIII-Hemmkörper. Für die Anwendung von Emicizumab bei Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern sowie schwerer Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper ist die frühe Nutzenbewertung bereits abgeschlossen (2, 3).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für die hier relevante Patientenpopulation ist laut G-BA eine Routineprophylaxe mit plasmatischen oder rekombinanten FVIII-Präparaten, wobei die Zulassungen der jeweiligen Arzneimittel zu beachten sind. Die aus humanem Plasma gewonnenen FVIII-Präparate und die rekombinanten FVIII-Präparate sind laut G-BA als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als ZVT in Frage.

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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch nach § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ fand am 16. März 2016 in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in Berlin statt (G-BA Beratungsanforderung 2015-B-185) (4). Auf die Frage des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur ZVT für das Anwendungsgebiet der „Routine-Prophylaxe zur Verringerung der Frequenz oder zur Verhinderung von Blutungsepisoden bei erwachsenen Patienten und Kindern im Alter von \geq 12 Jahren mit Hämophilie A ohne Faktor VIII-Hemmkörper“ teilte der G-BA die nachfolgende Definition in der finalen Fassung seiner Niederschrift zur Beratung mit:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Emicizumab als Routine-Prophylaxe zur Verringerung der Frequenz oder zur Verhinderung von Blutungsepisoden bei erwachsenen Patienten und Kindern im Alter von \geq 12 Jahren mit Hämophilie A, lautet somit:

- plasmatische oder rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate, eingesetzt als Routineprophylaxe.

Die Zulassungen der jeweiligen Arzneimittel sind zu beachten (4).“

Die vom G-BA genannte ZVT wird für das gesamte, hier zu bewertende Anwendungsgebiet von Emicizumab (Routineprophylaxe bei Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A (hereditärer FVIII-Mangel, FVIII $\geq 1\%$ und $\leq 5\%$) mit schwerem Blutungsphänotyp ohne FVIII-Hemmkörper) übernommen.

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 4. 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 Benennung der ZVT wurden die Niederschrift der G-BA Beratung vom 16. März 2016 und die bisherigen Nutzenbewertungsverfahren zu Emicizumab herangezogen (2–4).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Roche. Fachinformation Hemlibra®: Stand: Januar 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021961> [aufgerufen am: 13.02.2023].
2. G-BA. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Emicizumab (Hämophilie A) - Gemeinsamer Bundesausschuss: Vorgangsnummer 2018-04-01-D-348: www.g-ba.de; 2018.
3. G-BA. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Emicizumab (neues Anwendungsgebiet: Hämophilie A, ohne Faktor-VIII-Hemmkörpern) - Gemeinsamer Bundesausschuss: Vorgangsnummer 2019-03-15-D-426: www.g-ba.de; 2019.
4. G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-185: Emicizumab zur Routineprophylaxe zur Verhinderung von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A: 2015-B-185; 16.3.2016.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Die auch als „Bluterkrankheit“ bezeichnete Hämophilie ist eine seltene Erkrankung des Blutgerinnungssystems, die aufgrund einer eingeschränkten Blutgerinnung zu einer lebenslang erhöhten Blutungsneigung mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität führt. Die häufigste Form einer hereditär bedingten Hämophilie ist die Hämophilie A. Diese ist durch das Fehlen, eine gestörte Bildung oder eine inadäquate Funktionsfähigkeit des plasmatischen FVIII charakterisiert (1).

Pathogenese

Die Ursache der Hämophilie A ist meist eine Mutation im FVIII-Gen auf dem X-Chromosom, einem zentralen Protein des Gerinnungsprozesses. Es sind eine Vielzahl verschiedener Mutationen dieses Gens bekannt, die alle zu einem Verlust oder zu einer herabgesetzten Funktionsfähigkeit des FVIII-Proteins führen (1). Aufgrund des X-chromosomal-rezessiven Vererbungsmusters sind in der Regel männliche Patienten betroffen, während die weiblichen Nachkommen Überträgerinnen (Konduktorinnen) sind und selbst meist keine beeinträchtigte Blutgerinnung aufweisen (2). Insgesamt sind etwa 1:5 000 bis 1:10 000 männliche Neugeborene betroffen (3–6).

Klinisches Bild

Aufgrund der gestörten plasmatischen Blutgerinnung haben Patienten mit einer Hämophilie A eine pathologische Blutungsneigung (7). Die Einteilung des Schweregrads erfolgt per definitionem anhand der Aktivität des endogenen FVIII (6, 7). Die Aktivität des FVIII bei der schweren Hämophilie A wird in der Literatur mit < 1 % angegeben. Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A weisen eine FVIII-Aktivität von 1 – 5 % auf. Bei Patienten mit leichter Hämophilie A liegt die FVIII-Aktivität bei 5 – 40 % (6, 7). Unabhängig von der FVIII-Aktivität kann es zur Ausprägung eines schweren Blutungsphänotyps kommen. Ein schwerer Blutungsphänotyp ist klinisch z.B. durch häufige Blutungen und Gelenkeinblutungen charakterisiert und führt zu einem erhöhten Risiko für die Entstehung kurz- und langfristiger Schäden an den von Blutungsereignissen betroffenen Geweben (8).

Einblutungen in Gelenke bedingen akute Schmerzen sowie Bewegungseinschränkungen. Durch die assoziierte Entzündungsreaktion kommt es in dem betroffenen Gelenk zu bleibenden

Schäden (hämophile Arthropathie), die sich als Bewegungs- und Funktionseinschränkung bis zu einer Gelenkdeformation und schweren Behinderungen manifestieren (9). Häufigster Manifestationsort der Gelenkdestruktionen sind Sprung- und Kniegelenke sowie das Ellenbogengelenk (7). Da diese großen Gelenke eine zentrale Rolle für das Tragen des eigenen Körpergewichts und die Fortbewegung spielen, ist die Mobilität im Alltag und die Teilhabe am sozialen Leben stark beeinträchtigt, wenn es zur Destruktion dieser Gelenke kommt. Schwerwiegende Gelenkdestruktionen gehen zudem mit einem gesteigerten Bedarf an stationären Behandlungen und der Notwendigkeit orthopädisch-chirurgischer Eingriffe (einschließlich Gelenkersatz) einher (10). Betroffene sind auf Hilfsmittel, wie z. B. Gehhilfen oder einen Rollstuhl, angewiesen (10, 11).

Auch bei den mittel- und langfristigen Auswirkungen der Hämophilie A sind die schwerwiegenden Gelenkdestruktionen von großer Bedeutung (10, 11). Insbesondere bei Kindern kann Immobilität die Entstehung einer Muskelatrophie und Sarkopenie begünstigen und somit die motorische Entwicklung beeinträchtigen (12, 13). Da bisher kein klarer Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der körperlichen Aktivität und dem Blutungsphänotyp bzw. dem Schweregrad der Hämophilie A festgestellt werden konnte, ist davon auszugehen, dass prinzipiell alle Ausprägungsformen der Hämophilie A ein gesteigertes Risiko für die Entstehung einer hämophilen Arthropathie aufweisen können (14). So wurde z.B. gezeigt, dass 80 % der Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A bis zum 20. Lebensjahr ihre erste Gelenkblutung aufwiesen (15). Eine längerfristig geringe körperliche Aktivität im täglichen Leben ist mit einem gesteigerten Risiko für die Entstehung von kardiovaskulären und metabolischen Folgeerkrankungen assoziiert (16–19).

Die Lebensqualität und die Möglichkeiten zur Teilhabe am sozialen Leben sind durch die Hämophilie A an sich sowie daraus resultierende Komplikationen negativ beeinflusst: Daten bestätigen für Patienten mit Hämophilie A insgesamt eine geringere Lebensqualität im Vergleich zu Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen und insbesondere Gelenkerkrankungen, die sich bereits im Jugendalter manifestieren (20, 21).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Das Ziel der modernen und empfohlenen Hämophilie A-Therapie ist die Verhinderung und Therapie von Blutungen, um dadurch Komplikationen und Folgeschäden zu vermeiden (6, 7). Eine optimale Therapie soll die Gelenkfunktionen erhalten und eine möglichst normale Teilhabe des Patienten am gesellschaftlichen Leben realisieren (6, 7). Neben der reaktiven Bedarfsbehandlung bereits aufgetretener Blutungen kommt der Blutungsprävention eine zentrale Bedeutung zu (6). Die Leitlinie der World Federation of Hemophilia (WFH) empfiehlt für

Jugendliche und Erwachsene mit Hämophilie, die Anzeichen einer Gelenkschädigung aufweisen, eine Prophylaxe, um die Zahl der Hämarthrosen, Spontan- und Durchbruchblutungen zu verringern und das Fortschreiten der hämophilen Arthropathie zu verlangsamen (7). Für Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A ist laut Querschnitts-Leitlinie der Bundesärztekammer die blutungsvorbeugende Dauerbehandlung dann indiziert, wenn gelegentliche bis häufige Gelenkblutungen auftreten (6). Die WFH empfiehlt für Patienten mit schwerem Blutungsphänotyp eine Prophylaxe, die ausreicht, um Blutungen jederzeit zu verhindern. Bei Wahl der Prophylaxe sollte der Blutungsphänotyp des Patienten, der Gelenkstatus, die individuelle Pharmakokinetik sowie die Selbsteinschätzung und Präferenz des Patienten berücksichtigt werden (7).

Die Routineprophylaxe bei der mittelschweren Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp besteht derzeit aus einer patientenindividuell optimierten intravenösen Substitution von FVIII, wodurch der FVIII-Plasmaspiegel temporär erhöht wird (22, 23). Zum Einsatz kommen die klassischen, aus humanem Plasma extrahierten und virusinaktivierten FVIII-Präparate sowie gentechnisch hergestellte, sogenannte rekombinante FVIII-Präparate (6, 24). Zuletzt lag der Fokus zur Optimierung der rekombinanten FVIII-Präparate auf einer Verlängerung der Halbwertszeit (25–27). Trotz dieser Entwicklungen bedeutet der bisherige Standard für die Patienten die mindestens einmalige intravenöse Substitution pro Woche (27).

Der therapeutische Bedarf bei der mittelschweren Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp ergibt sich aus Limitationen bezüglich der Erreichung des Therapieziels sowie aus dem Auftreten von FVIII-spezifischen Risiken für die Patienten.

- **Erreichung des Therapieziels:** Die Entwicklung einer hämophilen Arthropathie kann aus klinischer Perspektive nur sicher unterbunden werden, wenn das Auftreten von Gelenkblutungen gänzlich verhindert wird (26). Die aktuelle Evidenzlage weist darauf hin, dass dieses Therapieziel unter den gegenwärtig zur Verfügung stehenden FVIII-basierten Therapieoptionen nicht immer erreicht wird (28, 29): Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A sind häufig untertherapiert (30).
- **Applikationsweg:** Die subkutane Applikation von Emicizumab verringert die Therapielast für die Patienten (31). Die Erhaltungsdosis von Emicizumab kann entweder einmal wöchentlich, alle zwei Wochen oder alle vier Wochen verabreicht werden. Selbst FVIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit weisen eine Halbwertszeit von ca. 18 Stunden auf (27). Diese kurze Halbwertszeit bedingt ein hohes Applikationsintervall mit meist mehrfach wöchentlicher intravenöser Applikation, wodurch der Alltag von Hämophilie A-Patienten stark beeinträchtigt wird (32).
- **Bildung von FVIII-Hemmkörpern:** Eine zentrale Komplikation bei der Anwendung von FVIII-Präparaten ist die Entwicklung von inhibitorischen Antikörpern gegen FVIII verbunden mit dem Umstand, dass in diesem Fall eine effektive Prophylaxe mit FVIII-Präparaten nicht mehr erfolgen kann (33). Diese FVIII-Hemmkörper stellen ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis dieser Therapie dar (34, 35). Für eine weitergehende Charakterisierung dieser Therapiekomplication wird auf die Nutzenbewertung von Emicizumab (Hemlibra®) gemäß § 35a SGB V mit Beschlussdatum 20. September 2018 verwiesen (36).

- **Infektionsrestrisiko:** Beim Einsatz plasmatischer FVIII-Präparate besteht trotz Anwendung moderner Verfahren zur Virusinaktivierung noch immer ein Restrisiko für die Übertragung infektiöser Erkrankungen (7, 37).

Therapeutischer Ansatz Emicizumab

Emicizumab stellt aufgrund seiner innovativen Attribute eine bedeutende Verbesserung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A dar (38). Emicizumab bindet als bispezifischer monoklonaler Antikörper (mAK) aktivierten Faktor IX (FIXa) und Faktor X (FX) zu einem Komplex, der eine Aktivierung von FX bedingt (39–41). Durch seine strukturelle Differenzierung von FVIII wirkt Emicizumab unabhängig vom FVIII-Hemmkörperstatus und stellt bei Patienten mit Hämophilie A die physiologische Funktionsfähigkeit der Gerinnungskaskade wieder her (31). Emicizumab kann aufgrund der intrinsisch mit dem Wirkmechanismus verbundenen Attribute nicht zur Entwicklung von FVIII-Hemmkörpern führen. Ein Risiko für die Übertragung infektiöser Erkrankungen besteht durch die Anwendung von Emicizumab nicht, da Emicizumab kein Blutprodukt ist. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Emicizumab führen zu einem konstant hohen Wirkspiegel und somit einer nachhaltigen Blutungsprophylaxe (31, 42, 43).

Klinisch äußert sich dies in einer langfristig niedrigeren Blutungsrate unter Emicizumab im Vergleich zu den bisherigen Therapiestandards einer Routineprophylaxe, die in den Patientengruppen der schweren Hämophilie A mit oder ohne Hemmkörper bereits demonstriert wurde (44, 45). Neben der reduzierten Rate an Blutungen, die mit FVIII behandelt werden mussten, stellt die niedrige Rate an behandlungsbedürftigen Gelenkblutungen den Patienten eine langfristig erhaltene Gelenkfunktion in Aussicht, da zwischen der Gelenkblutungsrate und der Erhaltung der Gelenkfunktion ein direkter Zusammenhang besteht (9, 46). Die ein-, zwei- oder vierwöchentliche, subkutane Applikation von Emicizumab verringert einerseits die Belastung der Patienten und deren Umfeld und ermöglicht andererseits die Sicherheit einer kontinuierlich wirksamen und effektiveren Blutungsprophylaxe (31).

Fazit

Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp, für die eine Routineprophylaxe klinisch angezeigt ist, erhalten mit Emicizumab eine neue, subkutane Behandlungsoption zum Erreichen der Therapieziele mit verringerter Therapielast. Emicizumab ist das erste Präparat zur dauerhaften Blutungsprophylaxe bei Hämophilie A, welches kein Risiko für die Entstehung von FVIII-Hemmkörpern und für herstellungsbedingte Infektionen aufweist. Dies bietet allen Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp, für die eine Routineprophylaxe klinisch angezeigt ist, einen optimalen Schutz vor Blutungen und deren Folgekomplikationen.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder

geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das Anwendungsgebiet von Emicizumab umfasst Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A (hereditärer FVIII-Mangel, $FVIII \geq 1\%$ und $\leq 5\%$) mit schwerem Blutungsphänotyp ohne FVIII-Hemmkörper (31).

Eingeschlossen sind somit Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A (FVIII-Restaktivität zwischen $\geq 1\%$ und $\leq 5\%$) mit schwerem Blutungsphänotyp, für die eine Routineprophylaxe klinisch angezeigt ist (6, 7, 47).

Patienten mit schwerer Hämophilie A und Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern sind nicht Gegenstand des aktuellen Zulassungsverfahrens. Alle Angaben im folgenden Abschnitt, wenn nicht anders gekennzeichnet, beziehen sich auf Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper.

Inzidenz der Erkrankung

In der Literatur wird die Inzidenz der Hämophilie A mit einer Spanne von 1:5 000 bis 1:10 000 männlicher Neugeborener angegeben (4, 5, 48). Einer aktuellen epidemiologischen Studie zufolge beträgt die Inzidenz bzw. die Geburtsprävalenz der Hämophilie A in den USA 1,8 je 10 000 männlicher Neugeborener (49). In einer Metaanalyse mit Daten aus Australien, Kanada, Frankreich, Italien, Neuseeland und dem Vereinigten Königreich liegt sie sogar bei 2,5 je 10 000 männlicher Neugeborener (50). Überträgt man die aktuellen epidemiologischen Zahlen auf Deutschland, entspricht dies 72 bis 99 Neugeborenen mit Hämophilie A im Kalenderjahr 2023 (51). Die Angaben zur Inzidenz der Hämophilie A nach Schweregrad sind eher spärlich und mit Unsicherheit behaftet.

Prävalenz der Erkrankung

Das Deutsche Hämophileregister (DHR) mit Sitz am Paul-Ehrlich-Institut (PEI), eine Datenbank zur Speicherung und Auswertung pseudonymisierter Daten von Patienten mit Gerinnungsstörung, lieferte Daten zur Ableitung der Prävalenz der Erkrankung auf Anfrage (52). Nach § 21a Transfusionsgesetz (TFG) müssen Hämophilie-behandelnde Ärzte in Deutschland die Anzahl ihrer Patienten sowie die Gesamtmenge der angewendeten Gerinnungsfaktorzubereitungen an das DHR melden. Somit liefert das DHR einen Einblick in die Behandlungsrealität der Hämophilie A anhand des FVIII-Verbrauchs.

Bis 2018 wurden Daten im DHR (Version 1) gesammelt. Ab 2019 erfolgte eine Umstellung auf das „DHR 2.0“, auf dessen Basis seither umfassendere Daten erhoben werden. Für den letzten Datensatz des DHR 1.0 aus dem Jahr 2018 wurden 586 Patienten (129 Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren und 457 Erwachsene) mit mittelschwerer Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper gemeldet (53). Dies entspricht einer 1-Jahres-Prävalenz von 1,4 je 100 000 männliche

Bevölkerung in Deutschland. Das DHR ging bereits 2013 davon aus, dass der Großteil der Patienten mit schwerer Hämophilie inzwischen an das Register gemeldet wird. Patienten mit mittelschwerer Hämophilie hingegen sind vermutlich noch unterrepräsentiert (54).

Bezogen auf die Jahre 2010 bis 2018, waren im Mittel 26,7 % der Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A unter 18 Jahre alt. Deren mittlerer Anteil an der Bevölkerung in diesem Zeitraum betrug jedoch nur 17,0 % (51, 53, 55).

Modellierung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet

Die vom DHR gelieferten Angaben zu Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A in Deutschland reichen bis zum Kalenderjahr 2018. Es wurden somit ausschließlich die Daten aus dem DHR (Version 1.0) verwendet, da nur hier vollständige Datensätze vorlagen. Zur Abschätzung der Patientenzahlen im Einreichungsjahr des Dokuments (mögliche Zielpopulation) musste daher eine Prognose erstellt werden. Epidemiologische Modelle lassen sich nach epidemiologischen Kennzahlen (Prävalenz, Inzidenz, Mortalität) einteilen, die als Ausgangspunkt zur Schätzung einer Population verwendet werden. Da die Zielpopulation im Einreichungsjahr des Dokuments einer Prävalenz entspricht und diese für Deutschland verfügbar war, wurde ein prävalenzbasiertes Modell gewählt.

Detaillierte Angaben zum epidemiologischen Modell

Um den demografischen Wandel einer Population zu berücksichtigen, werden nicht die absoluten (Fallzahlen), sondern die relativen Zahlen (je 100 000 männliche Bevölkerung) prognostiziert und anschließend anhand der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts in Fallzahlen umgerechnet. Der Anteil der so prognostizierten Patienten, für die eine Prophylaxe klinisch angezeigt ist, ergab die Zielpopulation in der vorliegenden Indikation (Abbildung 1).

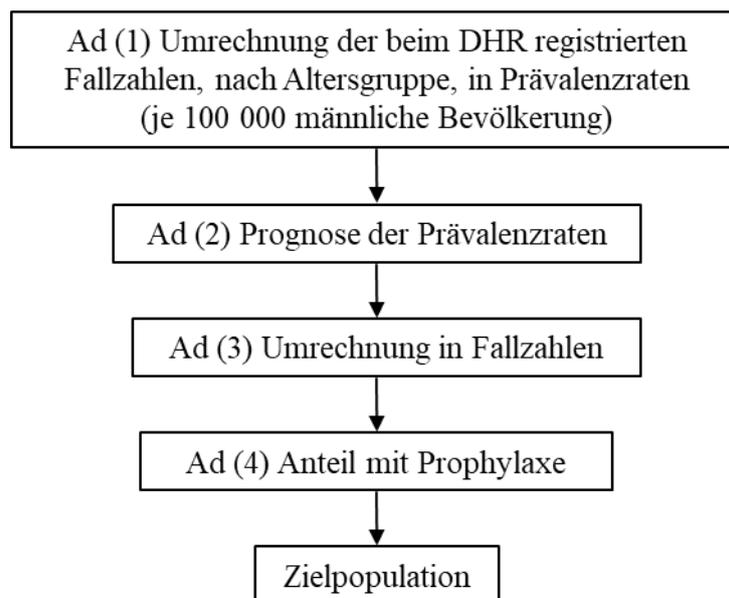


Abbildung 1: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells

Nachfolgend werden plausibelste Werte geschätzt. Liegen jedoch Unsicherheiten vor, wird versucht, diesen durch die Angabe einer Spanne (Ober- und Untergrenze) Rechnung zu tragen. Eine detaillierte Beschreibung der Berechnung des epidemiologischen Modells ist als Quelle hinterlegt (51).

Grundsätzliche vereinfachte Modellannahmen

- Von einer Hämophilie A sind aufgrund des Vererbungsmodus der Erkrankung nahezu ausschließlich Männer betroffen. Dem Jahresbericht der WFH von 2015 zufolge waren 3 % (n = 3 988) der Patienten mit Hämophilie A weiblich (56). Daher wird die weibliche Bevölkerung bei der Umrechnung von absoluten in relative Patientenzahlen nicht berücksichtigt.
- Die Registrierung der Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper beim DHR der Jahre 2010 bis 2018 ist vollständig und liefert eine ausreichend genaue Basis für die Prognose bis zum Einreichungsjahr des Dossiers und der darauffolgenden fünf Jahre anhand regressionsanalytischer Verfahren.
- Im DHR wird der Blutungsphänotyp nicht explizit abgefragt. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass Patienten, die eine Prophylaxe erhalten, einen schweren Blutungsphänotyp zeigen, der eine Prophylaxe erforderlich macht.

Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp ohne Faktor VIII Hemmkörper, für die eine Routineprophylaxe klinisch angezeigt ist

Ad (1) Prävalenz der mittelschweren Hämophilie A der Jahre 2010 bis 2018

Zur Schätzung der Patientenzahlen im Einreichungsjahr des Dossiers wurden die Angaben des DHR herangezogen. Nach § 21a Transfusionsgesetz (TFG) müssen Hämophilie-behandelnde Ärzte in Deutschland die Anzahl ihrer Patienten sowie die Gesamtmenge der angewendeten Gerinnungsfaktorzubereitungen an das DHR melden. Daher ist das DHR die zuverlässigste Quelle zur Bestimmung der Patienten mit Hämophilie A in Deutschland. Auf eine Anfrage der Roche Pharma AG hin lieferte das DHR die im Register erfasste Anzahl der Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper der Kalenderjahre 2010 bis 2018 (Datenstand 11.10.2022) (53). Diese sind in Tabelle 3-1 gezeigt. Deren Division durch den altersgruppenspezifischen Bevölkerungsstand (Stichtag 31.12. eines jeweiligen Jahres), multipliziert mit 100 000, ergab die Prävalenzraten (je 100 000 männliche Bevölkerung) im betrachteten Zeitraum. Diese sind ebenfalls in Tabelle 3-1, jedoch in Klammern, gezeigt (51, 55).

Tabelle 3-1: Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A in Deutschland (Prävalenzraten je 100 000 männliche Bevölkerung in Klammern)

Jahr	Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A (Prävalenzraten je 100 000 männliche Bevölkerung in Klammern)	
	< 18 Jahre	≥ 18 Jahre
2010	144 (2,1)	367 (1,1)
2011	141 (2,1)	349 (1,1)
2012	136 (2,0)	369 (1,1)
2013	139 (2,1)	381 (1,2)
2014	149 (2,2)	385 (1,2)
2015	137 (2,0)	361 (1,1)
2016	140 (2,0)	386 (1,1)
2017	139 (2,0)	397 (1,2)
2018	129 (1,8)	457 (1,3)

Alle Angaben beziehen sich auf Patienten ohne Hemmkörper
Quellen: DHR (Datenstand: 11.10. 2022) (53), Statistisches Bundesamt (55), Roche Excel (51)

Ad (2) Prognose der Prävalenz (je 100 000 männliche Bevölkerung)

Die Prognose der Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A erfolgte anhand von regressionsanalytischen Verfahren auf Basis der in Tabelle 3-1 gezeigten Daten.

Mithilfe einer Joinpoint Regression wurden anhand von loglinearen Modellen die aktuellen Trends im Verlauf der Prävalenzraten (je 100 000 männliche Bevölkerung) der Jahre 2010 bis 2018, seit der letzten Trendänderung, ermittelt. Die altersgruppenspezifischen Glättungsparameter bzw. mittleren jährlichen prozentualen Änderungen wurden mit den zuletzt verfügbaren Prävalenzraten (je 100 000 männliche Bevölkerung) des Jahres 2018 multipliziert und zu diesen aufaddiert, um die Werte des darauffolgenden Jahres 2019 zu bestimmen usw. Die Schätzung der Glättungsparameter erfolgte mithilfe der Joinpoint Trend Analysis Software, die vom US-amerikanischen National Cancer Institut (NCI) auf deren Webseite zur Verfügung gestellt und vom Robert Koch-Institut (RKI) sowie vom US-amerikanischen Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) zur Vorhersage epidemiologischer Kennzahlen verwendet wird (57, 58).

Zur Bildung einer Unsicherheitsspanne wurde die Prävalenz im Einreichungsjahr des Dossiers zusätzlich anhand Kleinstquadrateschätzer mittels einer einfachen linearen Regression bestimmt. Die resultierenden Werte der beiden unterschiedlichen prognostischen Vorgehensweisen für 2023 sind in Tabelle 3-2 gezeigt.

Tabelle 3-2: Prävalenzraten (je 100 000 männliche Bevölkerung) der mittelschweren Hämophilie A nach Altersgruppen 2023 in Deutschland, in Abhängigkeit zweier unterschiedlicher regressionsanalytischer Prognosemethoden

Methode	Mittelschwere Hämophilie A Prävalenzrate (je 100 000 männliche Bevölkerung)	
	< 18 Jahre	≥ 18 Jahre
Joinpoint Regression^{a,b}	1,7	1,5
Lineare Regression^a	1,8	1,3

a: auf Basis der Prävalenzraten (je 100 000 männliche Bevölkerung) der Jahre 2010 bis 2018 aus Tabelle 3-1 prognostiziert
b: anhand einer mittleren jährlichen prozentualen Änderung seit der letzten Trendänderung von - 1,1 % bei den unter 18-Jährigen und 1,8 % bei den Erwachsenen

Ad (3) Umrechnung der Prävalenzraten (je 100 000 männliche Bevölkerung) in Fallzahlen

Die Multiplikation der altersgruppenspezifischen Prävalenzraten (je 100 000 männliche Bevölkerung) aus Tabelle 3-2 mit der Referenzpopulation der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts für 2023, geteilt durch 100 000, ergaben die prävalenten Fallzahlen bzw. Patienten im selben Jahr. Hierbei wurde die Variante 2 (G2-L2-W2) gewählt, die von einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung ausgeht und auch vom RKI zur Prognose epidemiologischer Kennzahlen verwendet wird (57, 59). Die resultierenden Fallzahlen sind in Tabelle 3-3 gezeigt.

Tabelle 3-3: Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A nach Altersgruppen 2023

Methode	Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A	
	< 18 Jahre	≥ 18 Jahre
Joinpoint Regression^{a,b}	125	503
Lineare Regression^a	130	455

a: Basis sind die Prävalenzraten (je 100 000 männliche Bevölkerung) nach Altersgruppe und Schweregrad der Jahre 2010 bis 2018 aus Tabelle 3-1
b: anhand einer jährlichen prozentualen Änderung seit der letzten Trendänderung von - 1,1 % bei den unter 18-Jährigen und 1,8 % bei den Erwachsenen
Quellen: DHR (Datenstand: 11.10. 2022) (53), Statistisches Bundesamt (59), Roche Excel (51)

Ad (4) Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A, für die eine Prophylaxe klinisch angezeigt ist

Eine Literaturrecherche zum Anteil von Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A in Deutschland, für die eine Prophylaxe klinisch angezeigt ist, ergab lediglich einen Treffer. In der Studie von Berntorp et al. (2017) mit Registerdaten aus mehreren europäischen Ländern waren jedoch nur drei Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A aus Deutschland enthalten, wovon alle Gerinnungsfaktoren nur nach Bedarf substituieren (60). Daher konnten lediglich die vom DHR gelieferten Daten zur Verteilung von Melde- und Behandlungsart für die Kalenderjahre 2019 und 2020 herangezogen werden (53). Es handelt sich hierbei um den umfassenderen Datensatz aus dem neuen „DHR 2.0“.

Nach § 14 TFG sind die behandelnden Ärzte dazu verpflichtet, jede Anwendung von Arzneimitteln zur spezifischen Therapie ihrer Gerinnungsstörung zu dokumentieren. Patienten müssen zustimmen, ob ihre Angaben anhand einer Einzelmeldung dem DHR übermittelt werden dürfen. Im Falle einer fehlenden Zustimmung werden erheblich reduzierte Datenpakete aller Patienten einer Einrichtung, die z.B. keine Angaben über die Behandlungsart eines individuellen Patienten enthalten, als Sammelmeldung zusammengefasst dem DHR übergeben (61, 62).

Dem Forschungsdatenexport zufolge betrug der Anteil der Einzelmeldungen im Kalenderjahr 2019 bei der mittelschweren Hämophilie A 29,7 %. 2020 stieg der entsprechende Anteilswert auf 35,1 %. Außerdem waren die Datensätze der Einzelmeldungen nicht vollständig. Angaben zur Behandlung lagen für 2019 nur in 65,6 %, 2020 in 72,9 % aller Fälle vor (53). Damit konnten nur für rund ein Drittel aller Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A Datensätze mit Angaben zur Art der Behandlung (Bedarf oder Prophylaxe) an das DHR übermittelt werden, wobei auch diese Datensätze nur in etwa zwei Drittel aller Fälle vollständig waren. Die Anzahl der Meldungen zur Behandlung, nach Altersgruppe, ist in Tabelle 3-4 gezeigt.

Tabelle 3-4: Anzahl der Einzelfallmeldungen beim DHR, bei denen eine Angabe über Prophylaxe/Bedarfsbehandlung vorhanden ist

Jahr	Behandlung	Mittelschwere Hämophilie A	
		< 18 Jahre	≥ 18 Jahre
2019	Bedarf	6	38
	Routineprophylaxe	26	52
2020	Bedarf	16	45
	Routineprophylaxe	24	71

Dem DHR zufolge genügt die Behandlungsart (Bedarf oder Prophylaxe) der Definition des Scientific and Standardization Committee (SCC) der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) (47).
Quellen: DHR (Datenstand: 11.10. 2022) (53)

Bei der Interpretation der Daten zur Behandlung von Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A muss von einer hohen Selektivität ausgegangen werden, da die Übermittlung der Daten die ausdrückliche Zustimmung der Patienten voraussetzt. Zudem liegen viele unvollständige Datensätze (ca. 30 %) vor. Eine Aussage zur tatsächlichen Anzahl von Patienten mit Routineprophylaxe ist daher nur eingeschränkt möglich. Daher wird angenommen, dass sich die in Tabelle 3-4 gezeigten Patienten mit Routineprophylaxe mindestens auf alle Einzelmeldungen, höchstens jedoch auf alle Meldungen im betrachteten Zeitraum beziehen (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Berechnung der Anteile von Patienten mit mittelschwerer Hämophilie mit Routineprophylaxe

Jahr	Patienten mit Routineprophylaxe			
	bezogen auf Einzelmeldungen		bezogen auf alle Meldungen	
	n	%	n	%
2019	(26 + 52 ^a) / 186 ^b	41,9 %	(26 + 52) ^a / 626 ^c	12,5 %
2020	(24 + 71) ^a / 214 ^b	44,4 %	(24 + 71) ^a / 609 ^c	15,6 %

a: Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit mittelschwerer Hämophilie A und Prophylaxe
b: Anzahl der Einzelmeldungen
c: Alle Meldungen (Sammel- und Einzelmeldungen)
Quellen: DHR (Datenstand: 11.10. 2022) (53), Roche Excel (51)

Die mittleren, nach Patientenzahlen gewichteten, Anteile (fett gedruckt) sind in Tabelle 3-6 gezeigt.

Tabelle 3-6: Mittlere, nach Patientenzahlen gewichtete, Anteile an Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A und Routineprophylaxe (fett gedruckt)

Jahr	Nach Patienten gewichtete mittlere Anteile mit Routineprophylaxe					
	bezogen auf Einzelmeldungen			bezogen auf alle Meldungen		
	n	%	Gewicht	n	%	Gewicht
2019	78	41,9 %	32,7	78	12,5 %	9,7
2020	95	44,4 %	42,2	95	15,6 %	14,8
Summe	173	43,3%	74,9	173	14,2 %	24,5

Quellen: DHR (Datenstand: 11.10. 2022) (53), Roche Excel (51)

Die Multiplikation der in Tabelle 3-6 gezeigten mittleren Anteile (fett gedruckt) mit den prognostizierten Fallzahlen für 2023 aus gezeigt.

Tabelle 3-3 ergab eine Unsicherheitsspanne der Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A, für die eine Prophylaxe klinisch angezeigt ist. Um die Spanne zu maximieren, wurden die jeweiligen kleineren bzw. größeren Anteile und Fallzahlen miteinander kombiniert (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Patienten, mit mittelschwerer Hämophilie A und Routineprophylaxe (Rechnungsweg in Klammern) 2023 in Deutschland

Unsicherheitsspanne	Mittelschwere Hämophilie A	
	< 18 Jahre	≥ 18 Jahre
Untergrenze	18 (125 ^a *14,2 %)	65 (455 ^b *14,2 %)
Obergrenze	56 (130 ^b *43,3 %)	71 (503 ^a *43,3 %)
a: Prognose anhand einer Joinpoint Regression (51, 58) b: Prognose anhand einer linearen Regression (51, 63) Quellen: DHR (Datenstand: 11.10. 2022) (53), Statistisches Bundesamt (59), Roche Excel (51)		

Zusammenfassung Berechnungsweg

Die Berechnung der Zielpopulation von Emicizumab erfolgte in mehreren Schritten: Zuerst wurden die beim DHR registrierten Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A der Jahre 2010 bis 2018 in Prävalenzraten (je 100 000 männliche Bevölkerung) umgerechnet. Deren altersgruppenspezifische Prognose für 2023 erfolgte regressionsanalytisch anhand einer Joinpoint- und einer einfachen linearen Regression. Die Multiplikation der prognostizierten Werte mit der männlichen Bevölkerung der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung Variante 2 (G2-L2-W2) ergaben die Anzahl der Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A im Einreichungsjahr des Dossiers (580 – 633). Dem DHR zufolge variierte der mittlere, nach Patienten gewichtete Anteil mit Routineprophylaxe, bezogen auf alle Meldungen oder nur auf Einzelmeldungen, zwischen 14,2 – 43,3 %. Multipliziert mit den prognostizierten Fallzahlen ergaben sich für das Kalenderjahr 2023 in Deutschland mindestens 82, höchstens jedoch 128 Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A und schwerem Blutungsphänotyp ohne FVIII-Hemmkörper, die eine Routineprophylaxe benötigen, im selben Jahr.

Eine Zusammenfassung der Berechnungsschritte ist in Tabelle 3-8 dargestellt.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet 2023

	Populationen in Deutschland 2023	< 18 Jahre	≥ 18 Jahre	Gesamt
Ad (1)	Männliche Bevölkerung in Deutschland ^a	7 140 000	34 182 000	41 322 000
Ad (3)	Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A	125 ^b – 130 ^c	455 ^c – 503 ^b	580 ^c – 633 ^b
Ad (4)	Für 14,2 ^d % bis 43,3 ^e % der Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A ist eine Prophylaxe klinisch angezeigt	18 - 56	65 - 71	82 - 128
	Zielpopulation: Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp ohne FVIII-Hemmkörper, die eine Routineprophylaxe benötigen	18 - 56	65 - 71	82 - 128
14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung Variante 2 (G2-L2-W2) (59) c: Prognose anhand einer einfachen linearen Regression auf Basis von Prävalenzraten der Jahre 2010 bis 2018 (51, 63) d: nach Patienten gewichtete mittlere Anteile der Kalenderjahre 2019 und 2020, bezogen auf alle Meldungen; Quellen: DHR (Datenstand: 11.10. 2022) (53), Roche Excel (51) e: nach Patienten gewichtete mittlere Anteile der Kalenderjahre 2019 und 2020, bezogen auf Einzelmeldungen; Quellen: DHR (Datenstand: 11.10. 2022) (53), Roche Excel (51)				

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

Entwicklung der Zielpopulation bis zum Kalenderjahr 2028

Die Prognose der Anzahl der Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A bis zum Kalenderjahr 2028 erfolgte, wie in Ad 1) und Ad 2) beschrieben: Zuerst wurden die vom DHR zur Verfügung gestellten altersgruppenspezifischen Fallzahlen der mittelschweren Hämophilie A von 2010 bis 2018 anhand dem männlichen Bevölkerungsstand Deutschlands der entsprechenden Jahre in Prävalenzraten (je 100 000 männliche Bevölkerung) umgerechnet und mithilfe zweier unterschiedlicher regressionsanalytischer Verfahren bis 2028 prognostiziert. Eine anschließende Multiplikation der prognostizierten Raten mit der männlichen Bevölkerung der 14. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung Variante 2 (G2-L2-W2) ergaben die Fallzahlen im betrachteten Zeitraum. Aufgrund der Konstanthaltung der in Ad 4) geschätzten Anteile mit Routineprophylaxe ist die geringfügige Zunahme der Zielpopulation bis 2028 ausschließlich durch die Entwicklung der Erkrankung und der Bevölkerung bedingt (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation in den Jahren 2023 bis 2028

	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Untergrenze	82	83	84	85	85	86
Obergrenze	128	129	129	130	131	131

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A und Routineprophylaxe 2023

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten ^a in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Emicizumab		
Erwachsene	65 - 71	57 - 63
12 - < 18 Jahre ^b	6 - 18	5 - 16
6 - < 12 Jahre ^b	6 - 19	5 - 17
< 6 Jahre ^b	6 - 19	5 - 17
Alle Patienten	82 - 128	72 - 113
a: auf Grundlage eines GKV-Anteils von 88,1 % b: Da das DHR Patienten unter 18 Jahre in eine Altersklasse zusammenfasst, wurde die oben gezeigte Gruppierung unter Annahme einer Gleichverteilung anhand der Altersverteilung der 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung Variante 2 (G2-L2-W2) abgeschätzt Quellen: BMG (64), Statistisches Bundesamt (65), Roche Excel (51)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der GKV, die für eine Behandlung mit Emicizumab in Frage kommen können, wurde der aktuelle Jahresdurchschnitt der GK-Versicherten von 2021 durch die durchschnittliche Bevölkerung von 2021 geteilt. Hieraus ergab sich ein GKV-Anteil von 88,1 % (73 294 342/ 83 196 078), dessen Gültigkeit auch für die Jahre nach 2021 angenommen wird (64, 65).

Die Multiplikation des GKV-Anteils mit der Zielpopulation im Jahr 2023 ergab die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im selben Jahr. Diese ist, inklusive Angabe der Unsicherheit, in Tabelle 3-10 und Tabelle 3-11 gezeigt.

Die Schätzung der Gesamtanzahl der GKV-Patienten, die im Jahr 2023 für eine Behandlung mit Emicizumab in der vorliegenden Indikation infrage kommen können, beträgt somit 72 bis 113 Patienten.

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit Emicizumab in der vorliegenden Indikation infrage kommen

Populationen in Deutschland 2023		Anzahl
A	Männliche Bevölkerung ^a	41 322 000
B	Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A	580 ^c - 633 ^b
C	Für 14,2 ^d – 43,3 ^e % von B) ist eine Prophylaxe klinisch angezeigt	82 - 128
D	88,1 % ^f von C) sind Patienten in der GKV	72 - 113
14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung Variante 2 (G2-L2-W2) (59) (Datenstand: 11.10. 2022)c: Prognose anhand einer einfachen linearen Regression auf Basis der Prävalenzraten der Jahre 2010 bis 2018; d: nach Patienten gewichtete mittlere Anteile der Kalenderjahre 2019 und 2020, bezogen auf alle Meldungen; Quellen: DHR (Datenstand: 11.10. 2022) (53), Roche Excel (51) e: nach Patienten gewichtete mittlere Anteile der Kalenderjahre 2019 und 2020, bezogen auf Einzelmeldungen; Quellen: DHR (Datenstand: 11.10. 2022) (53), Roche Excel (51) f: eigene Berechnung, Quellen: BMG (64), Statistisches Bundesamt (65)		

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Emicizumab	Patienten aller Altersgruppen mit mittelschwerer Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp ohne FVIII-Hemmkörper, die eine Routineprophylaxe benötigen	Nicht-quantifizierbar	72 - 113

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis der Berechnungen wurden 72 – 113 GKV-versicherte Patienten mit einer mittelschweren Hämophilie A ermittelt, die aufgrund eines schweren Blutungsphänotyps substituitionspflichtig im Sinne einer Routineprophylaxe sind und für eine Behandlung mit Emicizumab infrage kommen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Die Daten zur Prävalenz der mittelschweren Hämophilie A sowie zur Anzahl der Patienten, die substitutionspflichtig im Sinne einer Routineprophylaxe sind, lieferte das DHR anhand eines Forschungsdatenexports auf Anfrage hin (53).

Alle weiteren Literaturangaben wurden anhand einer orientierenden Literaturrecherche (Schneeballsystem) gewonnen.

Die Prognose der Prävalenzraten (je 100 000 männliche Bevölkerung), nach Altersgruppe, erfolgte unter Verwendung von SAS for Windows Version 9.4 sowie der Joinpoint Trend Analysis software, die durch das US-amerikanische NCI bereitgestellt wird (58, 63).

Für die Umrechnung von Fallzahlen in Raten (je 100 000 männliche Bevölkerung) und umgekehrt wurde der Bevölkerungsstand (zum 31.12. eines jeweiligen Jahres) bis 2021 und ab 2022 die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts Variante 2 (G2-L2-W2) verwendet (55, 59).

Die Berechnung des GKV-Anteils erfolgte auf Basis des aktuellen Jahresdurchschnitts der GK-Versicherten von 2021, durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) bereitgestellt, sowie dem durchschnittlichen Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamts im selben Jahr (64, 65).

Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: Diagnosis, treatments, and its complications. *The Lancet*; 388(10040):187–97, 2016. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01123-X.
2. Pavlova A, Brondke H, Musebeck J, Pollmann H, Srivastava A, Oldenburg J. Molecular mechanisms underlying hemophilia A phenotype in seven females. *J Thromb Haemost*; 7(6):976–82, 2009. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03346.x.
3. Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias--from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med*; 344(23):1773–9, 2001. doi: 10.1056/NEJM200106073442307.
4. World Federation of Hemophilia (WFH). PROTOCOLS FOR THE TREATMENT OF HEMOPHILIA AND VON WILLEBRAND DISEASE: Third Edition [Hemophilia of Georgia, USA]; (14), 2008.
5. Livnat T, Barg AA, Levy-Mendelovich S, Kenet G. Rare bleeding disorders-old diseases in the era of novel options for therapy. *Blood Cells Mol Dis*, 2017. doi: 10.1016/j.bcmd.2017.02.003.
6. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten: Gesamtnovelle 2020 - in der vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats am 21.08.2020 beschlossenen Fassung.; 2020.
7. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*; 26 Suppl 6:1–158, 2020. doi: 10.1111/hae.14046.
8. Di Minno MND, Ambrosino P, Franchini M, Coppola A, Di Minno G. Arthropathy in patients with moderate hemophilia a: A systematic review of the literature. *Semin Thromb Hemost*; 39(7):723–31, 2013. doi: 10.1055/s-0033-1354422.
9. Valentino LA. Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy. *J Thromb Haemost*; 8(9):1895–902, 2010. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03962.x.
10. Morfini M, Haya S, Tagariello G, Pollmann H, Quintana M, Siegmund B et al. European study on orthopaedic status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia*; 13(5):606–12, 2007. doi: 10.1111/j.1365-2516.2007.01518.x.

11. Soucie JM, Cianfrini C, Janco RL, Kulkarni R, Hambleton J, Evatt B et al. Joint range-of-motion limitations among young males with hemophilia: Prevalence and risk factors. *Blood*; 103(7):2467–73, 2004. doi: 10.1182/blood-2003-05-1457.
12. Ghosh K, Shetty S. Bone health in persons with haemophilia: A review. *Eur J Haematol*; 89(2):95–102, 2012. doi: 10.1111/j.1600-0609.2012.01803.x.
13. Falk B, Portal S, Tiktinsky R, Weinstein Y, Constantini N, Martinowitz U. Anaerobic power and muscle strength in young hemophilia patients. *Med Sci Sports Exerc*; 32(1):52–7, 2000.
14. Kennedy M, O'Gorman P, Monaghan A, Lavin M, O'Mahony B, O'Connell NM et al. A systematic review of physical activity in people with haemophilia and its relationship with bleeding phenotype and treatment regimen. *Haemophilia*; 27(4):544–62, 2021. doi: 10.1111/hae.14282.
15. den Uijl IEM, Mauser Bunschoten EP, Roosendaal G, Schutgens REG, Biesma DH, Grobbee DE et al. Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand? *Haemophilia*; 17(6):849–53, 2011. doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02539.x.
16. Mackey DC, Cauley JA, Barrett-Connor E, Schousboe JT, Cawthon PM, Cummings SR. Life-space mobility and mortality in older men: A prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc*; 62(7):1288–96, 2014. doi: 10.1111/jgs.12892.
17. Novakovic M, Jug B, Lenasi H. Clinical impact of exercise in patients with peripheral arterial disease. *Vascular*; 25(4):412–22, 2017. doi: 10.1177/1708538116678752.
18. Kahan S, Cuker A, Kushner RF, Maahs J, Recht M, Wadden T et al. Prevalence and impact of obesity in people with haemophilia: Review of literature and expert discussion around implementing weight management guidelines. *Haemophilia*; 23(6):812–20, 2017. doi: 10.1111/hae.13291.
19. Alperstein W, Corrales-Medina FF, Tamariz L, Palacio AM, Davis JA. Prevalence of Hypertension (HTN) and Cardiovascular Risk Factors in a Hospitalized Pediatric Hemophilia Population. *J Pediatr Hematol Oncol*; 40(3):196–9, 2018. doi: 10.1097/MPH.0000000000001036.
20. Witkop M, Guelcher C, Forsyth A, Hawk S, Curtis R, Kelley L et al. Treatment outcomes, quality of life, and impact of hemophilia on young adults (aged 18-30 years) with hemophilia. *Am J Hematol*; 90 Suppl 2:S3-10, 2015. doi: 10.1002/ajh.24220.
21. Oymak Y, Kaygusuz A, Turedi A, Yaman Y, Eser E, Cubukcu D et al. Comparing the Quality of Life of Patients With Hemophilia and Juvenile Idiopathic Arthritis in Which Chronic Arthropathy Is a Common Complication. *J Pediatr Hematol Oncol*; 37(8):600–4, 2015. doi: 10.1097/MPH.0000000000000429.
22. Berger K, Schramm W. Der Einsatz von Gerinnungsfaktoren in der Hämophilie-Therapie. Gesundheitsökonomische Aspekte. *Pharm Unserer Zeit*; 35(1):66–73, 2006. doi: 10.1002/pauz.200500157.
23. Oldenburg J, Barthels M. Angeborene Koagulopathien am Beispiel der Hämophilie A und B, Hemmkörperhämophilie. *Hämostaseologie*; 28(05):335–47, 2008. doi: 10.1055/s-0037-1617181.

24. Powell JS, Josephson NC, Quon D, Ragni MV, Cheng G, Li E et al. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. *Blood*; 119(13):3031–7, 2012. doi: 10.1182/blood-2011-09-382846.
25. Guelcher CJ. Evolution of the Treatments for Hemophilia. *J Infus Nurs*; 39(4):218–24, 2016. doi: 10.1097/NAN.000000000000175.
26. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: Achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood*; 125(13):2038–44, 2015. doi: 10.1182/blood-2015-01-528414.
27. Marchesini E, Morfini M, Valentino L. Recent Advances in the Treatment of Hemophilia: A Review. *Biologics*; 15:221–35, 2021. doi: 10.2147/BTT.S252580.
28. Olasupo OO, Lowe MS, Krishan A, Collins P, Iorio A, Matino D. Clotting factor concentrates for preventing bleeding and bleeding-related complications in previously treated individuals with haemophilia A or B. *Cochrane Database Syst Rev*; 8:CD014201, 2021. doi: 10.1002/14651858.CD014201.
29. Valentino LA, Khair K. Prophylaxis for hemophilia A without inhibitors: treatment options and considerations. *Expert Rev Hematol*; 13(7):731–43, 2020. doi: 10.1080/17474086.2020.1775576.
30. Scott MJ, Xiang H, Hart DP, Palmer B, Collins PW, Stephensen D et al. Treatment regimens and outcomes in severe and moderate haemophilia A in the UK: The THUNDER study. *Haemophilia*, 2018. doi: 10.1111/hae.13616.
31. Roche. Fachinformation Hemlibra®: Stand: Januar 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021961> [aufgerufen am: 13.02.2023].
32. DeKoven M, Karkare S, Lee WC, Kelley LA, Cooper DL, Pham H et al. Impact of haemophilia with inhibitors on caregiver burden in the United States. *Haemophilia*; 20(6):822–30, 2014. doi: 10.1111/hae.12501.
33. Okaygoun D, Oliveira DD, Soman S, Williams R. Advances in the management of haemophilia: emerging treatments and their mechanisms. *J Biomed Sci*; 28(1):64, 2021. doi: 10.1186/s12929-021-00760-4.
34. Benson G, Auerswald G, Dolan G, Duffy A, Hermans C, Ljung R et al. Diagnosis and care of patients with mild haemophilia: practical recommendations for clinical management. *Blood Transfus*; 16(6):535–44, 2018. doi: 10.2450/2017.0150-17.
35. van den Berg HM. Epidemiological aspects of inhibitor development redefine the clinical importance of inhibitors. *Haemophilia*; 20(Suppl 4):76–9, 2014. doi: 10.1111/hae.12404.
36. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emicizumab: 2018-04-01-D-348; 20.9.2018.
37. Adivo Associates LLC. Patient Share Tracking 2016 - Auf aggregierten Arztdokumentationen basierende Daten: Abschlussbericht; 2016.
38. Hermans C, Makris M. Disruptive technology and hemophilia care: The multiple impacts of emicizumab. *Res Pract Thromb Haemost*; 5(4):e12508, 2021. doi: 10.1002/rth2.12508.

39. Kitazawa T, Esaki K, Tachibana T, Ishii S, Soeda T, Muto A et al. Factor VIIIa-mimetic cofactor activity of a bispecific antibody to factors IX/IXa and X/Xa, emicizumab, depends on its ability to bridge the antigens. *Thromb Haemost*; 117(7):1348–57, 2017. doi: 10.1160/TH17-01-0030.
40. Kitazawa T, Igawa T, Sampei Z, Muto A, Kojima T, Soeda T et al. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nat Med*; 18(10):1570–4, 2012. doi: 10.1038/nm.2942.
41. Shima M. Bispecific antibodies for the treatment of hemophilia A. *Expert Opin Biol Ther*:1–14, 2021. doi: 10.1080/14712598.2021.1940133.
42. Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Sato T, Fukutake K et al. Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. *N Engl J Med*; 374(21):2044–53, 2016. doi: 10.1056/NEJMoa1511769.
43. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Neue Arzneimittel - Emicizumab (Hemlibra®): Arzneiverordnung in der Praxis; 2018.
44. Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, Chang T, Chebon S, Lehle M et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. *Blood*; 137(16):2231–42, 2021. doi: 10.1182/blood.2020009217.
45. Shima M, Nagao A, Taki M, Matsushita T, Oshida K, Amano K et al. Long-term safety and efficacy of emicizumab for up to 5.8 years and patients' perceptions of symptoms and daily life: A phase 1/2 study in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*; 27(1):81–9, 2021. doi: 10.1111/hae.14205.
46. DiMichele DM, Hay CRM. The international immune tolerance study: A multicenter prospective randomized trial in progress. *Journal of thrombosis and haemostasis*; 4(10):2271–3, 2006.
47. Scientific and Standardization Committee. ISTH. URL: <https://www.isth.org/page/SSC>.
48. Bolton-Maggs PHB. Optimal haemophilia care versus the reality. *Br J Haematol*; 132(6):671–82, 2006. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05952.x.
49. Soucie JM, Miller CH, Dupervil B, Le B, Buckner TW. Occurrence rates of haemophilia among males in the United States based on surveillance conducted in specialized haemophilia treatment centres. *Haemophilia*; 26(3):487–93, 2020. doi: 10.1111/hae.13998.
50. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C et al. Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries. *Ann Intern Med*; 171(8):540–6, 2019. doi: 10.7326/M19-1208.
51. Roche Pharma AG. Epidemiologisches Modell zur Schätzung der Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A, für die eine Prophylaxe klinisch angezeigt ist.; 2022.
52. dhr-Geschäftsstelle. Deutsches Hämophileregister - Patienteninfo: Version 2.2 vom 02. September 2019.

53. Deutsches Hämophileregister. Forschungsdatenexport nach Bewilligung per Bescheid vom 09.09.2022.; 11.10.2022.
54. Hesse J, Haschberger B, Heiden M, Seitz R, Schramm W. Neue Daten aus dem Deutschen Hämophileregister. *Hämostaseologie*; 33, 2013.
55. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand (Stichtag 31.12): Tabelle 12411-0006. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1668183752394&code=12411#abreadcrumb>.
56. World Federation of Hemophilia (WFH). Report on the Annual Global Survey 2015; 2016.
57. Erdmann F, Spix C, Katalinic A, Christ M, Folkerts J, Hansmann J et al. Krebs in Deutschland für 2017/2018: DataCite; 2021.
58. Joinpoint Trend Analysis Software: Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute: SEER. URL: <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>.
59. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [Variante 2]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?__blob=publicationFile.
60. Berntorp E, Dolan G, Hay C, Linari S, Santagostino E, Tosetto A et al. European retrospective study of real-life haemophilia treatment. *Haemophilia*; 23(1):105–14, 2017. doi: 10.1111/hae.13111.
61. DHR. FAQs zur Meldepflicht ans Deutsche Hämophileregister. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-20-faqs.pdf?__blob=publicationFile&v=3.
62. DHR. Gesamtdatensatz dhr 2.0. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-20-datensatz.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
63. SAS for Windows: SAS Institute Inc., Cary, NC.
64. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2021; 2022.
65. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Bevölkerung: Tabelle 12411-0040. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=statistikTabellen&selectionname=12411#abreadcrumb>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Die in Tabelle 3-13 dargestellten Behandlungen und die Behandlungsdauer gelten – wie im weiteren Verlauf des Modul 3 – für die gesamte beschriebene Patientenpopulation.

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (Emicizumab und ZVT(Prophylaxe))*

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus*	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Emicizumab (Hemlibra®) (1)	Erwachsene	1 x wöchentlich (Gabe alle 2 bzw. alle 4 Wochen möglich)	kontinuierlich	1
	12 – < 18 Jahre			
	6 – < 12 Jahre			
	< 6 Jahre			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII				
Damoctocog alfa pegol (Jivi®) (2)	Erwachsene	alle 5 Tage, alle 7 Tage oder 2 x wöchentlich	kontinuierlich	1
	12 – < 18 Jahre			
Efmoroctocog alfa (ELOCTA) (3)	Erwachsene	alle 3-5 Tage	kontinuierlich	1
	12 – < 18 Jahre			
	6 – < 12 Jahre			
	< 6 Jahre			
Lonoctocog alfa (AFSTYLA) (4)	Erwachsene	2-3 x wöchentlich	Kontinuierlich	1
	12 – < 18 Jahre			
	6 – < 12 Jahre			
	< 6 Jahre			
Moroctocog alfa (ReFacto AF®) (5)	Erwachsene	alle 2-3 Tage	Kontinuierlich	1
	12 – < 18 Jahre			
	6 – < 12 Jahre			
	< 6 Jahre			
Octocog alfa (ADVATE) (6)	Erwachsene	alle 2-3 Tage	Kontinuierlich	1
	12 – < 18 Jahre			
	6 – < 12 Jahre			
	< 6 Jahre	3-4 x wöchentlich		
Rurioctocog alfa pegol (ADYNOVI) (7)	Erwachsene	2 x wöchentlich	Kontinuierlich	1
	12 – < 18 Jahre	2 x wöchentlich		
Octocog alfa (Kovaltry®) (8)	Erwachsene	2-3 x wöchentlich	Kontinuierlich	1
	12 – < 18 Jahre			
	6 – < 12 Jahre			

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus*	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	< 6 Jahre	alle 2 Tage oder 2-3 x wöchentlich		
Simoctocog alfa (Nuwiq, Vihuma®) (9, 10)	Erwachsene	alle 2-3 Tage	kontinuierlich	1
	12 – < 18 Jahre			
	6 – < 12 Jahre			
	< 6 Jahre			
Turoctocog alfa (NovoEight®) (11)	Erwachsene	alle 2 Tage oder 3 x wöchentlich	kontinuierlich	1
	12 – < 18 Jahre			
	6 – < 12 Jahre			
	< 6 Jahre			
Turoctocog alfa pegol (Esperoct®) (12)	Erwachsene	alle 4 Tage	Kontinuierlich	1
	12 – < 18 Jahre			
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor FVIII				
Humanplasmatische Präparate (z.B. Fanhdi®)** (13)	Erwachsene	alle 2-3 Tage	Kontinuierlich	1
	12 – < 18 Jahre			
	6 – < 12 Jahre			
	< 6 Jahre			
<p><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></p> <p>*: Bei jüngeren Patienten können patientenindividuell kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.</p> <p>** : Es sind folgende Fertigarzneimittel verfügbar: Fanhdi®, Beriate®, Faktor VIII SDH Intersero, Haemate® P, Haemocin® SDH, IMMUNATE, OCTANATE, Voncento, Wilate (14–21).</p>				

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

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe in Tabelle 3-13 bezieht sich auf die in Abschnitt 0 hergeleitete Zielpopulation und deren Einteilung in Altersgruppen (< 6 Jahre, 6 – < 12 Jahre, 12 – < 18 Jahre und Erwachsene). Die Unterteilung wurde vorgenommen, da der Behandlungsmodus und die Dosierung bei Erwachsenen und Kindern unterschiedlich sein können.

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Emicizumab und der aufgeführten zweckmäßigen Vergleichstherapie sind den jeweiligen Fachinformationen entnommen (1–14). Die Angaben zur Ermittlung des Durchschnittsgewichts der Patienten, basierend auf der Altersverteilung nach Kindern, Jugendlichen und erwachsenen Patienten finden sich im folgenden Abschnitt 3.3.2.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (Emicizumab und ZVT)

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus*	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) [Tage]
Zu bewertendes Arzneimittel			
Emicizumab (Hemlibra®)	Erwachsene	1 x wöchentlich (Gabe alle 2 bzw. alle 4 Wochen möglich)	52 (26 bzw. 13)
	12 – < 18 Jahre		
	6 – < 12 Jahre		
	< 6 Jahre		
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII			
Damoctocog alfa pegol (Jivi®)	Erwachsene	alle 5 Tage, alle 7 Tage oder 2 x wöchentlich	52 – 104
	12 – < 18 Jahre		
Efmoctocog alfa (ELOCTA)	Erwachsene	alle 3-5 Tage	73 – 122
	12 – < 18 Jahre		
	6 – < 12 Jahre		
	< 6 Jahre		
Lonoctocog alfa (AFSTYLA)	Erwachsene	2-3 x wöchentlich	104 – 156
	12 – < 18 Jahre		
	6 – < 12 Jahre		
	< 6 Jahre		
Moroctocog alfa (ReFacto AF®)	Erwachsene	alle 2-3 Tage	122 – 183
	12 – < 18 Jahre		
	6 – < 12 Jahre		
	< 6 Jahre		
Octocog alfa (ADVATE)	Erwachsene	alle 2-3 Tage	122 – 183
	12 – < 18 Jahre		
	6 – < 12 Jahre		
	< 6 Jahre	3-4 x wöchentlich	156 - 208

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus*	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) [Tage]
Rurioctocog alfa pegol (ADYNOVI)	Erwachsene	2 x wöchentlich	104
	12 – < 18 Jahre	2 x wöchentlich	104
Octocog alfa (Kovaltry®)	Erwachsene	2-3 x wöchentlich	104 – 156
	12 – < 18 Jahre		
	6 – < 12 Jahre	alle 2 Tage oder 2-3 x wöchentlich	104 – 183
	< 6 Jahre		
Simoctocog alfa (Nuwiq, Vihuma®)	Erwachsene	alle 2-3 Tage	122 – 183
	12 – < 18 Jahre		
	6 – < 12 Jahre		
	< 6 Jahre		
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Erwachsene	alle 2 Tage oder 3 x wöchentlich	156 – 183
	12 – < 18 Jahre		
	6 – < 12 Jahre		
	< 6 Jahre		
Turoctocog alfa pegol (Esproct®)	Erwachsene	alle 4 Tage	91
	12 – < 18 Jahre		
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor FVIII			
Humanplasmatische Präparate (z.B. Fanhdi®)**	Erwachsene	alle 2-3 Tage	122 – 183
	12 – < 18 Jahre		
	6 – < 12 Jahre		
	< 6 Jahre		
<p><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></p> <p>*: Bei jüngeren Patienten können gemäß Fachinformation patientenindividuell kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.</p> <p>** : Es sind folgende Fertigarzneimittel verfügbar: Fanhdi®, Beriate®, Faktor VIII SDH Intersero, Haemate® P, Haemoctin® SDH, IMMUNATE, OCTANATE, Voncento, Wilate.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne 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 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (Emicizumab und ZVT)

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)*	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient****
Zu bewertendes Arzneimittel				
			[mg]	[mg]
Emicizumab (Hemlibra®)**				
1,5 mg/kg KG 1 x wöchentlich**	Erwachsene	52	135	7.020
	12 – < 18 Jahre	52	105	5.460
	6 – < 12 Jahre	52	60	3.120
	< 6 Jahre	52	30	1.560
3 mg/kg KG Alle 2 Wochen**	Erwachsene	26	255	6.630
	12 – < 18 Jahre	26	195	5.070
	6 – < 12 Jahre	26	105	2.730
	< 6 Jahre	26	60	1.560
6 mg/kg KG Alle 4 Wochen**	Erwachsene	13	510	6.630
	12 – < 18 Jahre	13	375	4.875
	6 – < 12 Jahre	13	210	2.730
	< 6 Jahre	13	90	1.170
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
			[I.E.]	[I.E.]
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII				
Damoctocog alfa pegol (Jivi®)				
45-60 I.E./kg KG alle 5 Tage	Erwachsene	73	4.000 – 5.250	292.000 – 383.250
	12 – < 18 Jahre	73	3.000 – 3.750	219.000 – 273.750
60 I.E./kg KG alle 7 Tage	Erwachsene	52	5.250	273.000
	12 – < 18 Jahre	52	3.750	195.000
30-40 I.E./kg KG 2 x wöchentlich	Erwachsene	104	2.750 – 3.500	286.000 – 364.000
	12 – < 18 Jahre	104	2.000 – 2.500	208.000 – 260.000
Efmoroctocog alfa (ELOCTA)				
25-65 I.E./kg KG alle 3-5 Tage	Erwachsene	73 – 122	2.250 – 5.500	164.250 – 671.000
	12 – < 18 Jahre	73 – 122	1.750 – 4.250	127.750 – 518.500
	6 – < 12 Jahre	73 – 122	1.000 – 2.250	73.000 – 274.500
	< 6 Jahre	73 – 122	500 – 1.000	36.500 – 122.000

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)*	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient****
Lonococog alfa (AFSTYLA)				
20-50 I.E./kg KG 2-3 x wöchentlich	Erwachsene	104 – 156	1.750 – 4.250	182.000 – 663.000
	12 – < 18 Jahre	104 – 156	1.250 – 3.250	130.000 – 507.000
30-50 I.E./kg KG 2-3 x wöchentlich	6 – < 12 Jahre	104 – 156	1.000 – 1.750	104.000 – 273.000
	< 6 Jahre	104 – 156	500 – 1.000	52.000 – 156.000
Moroctocog alfa (ReFacto AF®)				
20-40 I.E./kg KG alle 2-3 Tage	Erwachsene	122 – 183	1.750 – 3.500	213.500 – 640.500
	12 – < 18 Jahre	122 – 183	1.250 – 2.500	152.500 – 457.500
	6 – < 12 Jahre	122 – 183	750 – 1.500	91.500 – 274.500
	< 6 Jahre	122 – 183	500 – 750	61.000 – 137.250
Octocog alfa (ADVATE)				
20-40 I.E./kg KG alle 2-3 Tage	Erwachsene	122 – 183	1.750 – 3.500	213.500 – 640.500
	12 – < 18 Jahre	122 – 183	1.250 – 2.500	152.500 – 457.500
	6 – < 12 Jahre	122 – 183	750 – 1.500	91.500 – 274.500
20-50 I.E./kg KG 3-4 wöchentlich	< 6 Jahre	156 – 208	500 – 1.000	78.000 – 208.000
Rurioctocog alfa pegol (ADYNOVI)				
40 - 50 I.E. / kg KG 2 x wöchentlich	Erwachsene	104	3.500 – 4.250	364.000 – 442.000
	12 – < 18 Jahre	104	2.500 – 3.250	260.000 – 338.000
Octocog alfa (Kovaltry®)				
20-40 I.E./kg KG 2-3 x wöchentlich	Erwachsene	104 – 156	1.750 – 3.500	182.000 – 546.000
	12 – < 18 Jahre	104 – 156	1.250 – 2.500	130.000 – 390.000
20-50 I.E./kg KG alle 2 Tage oder 2-3 x wöchentlich	6 – < 12 Jahre	104 – 183***	750 – 1.750	78.000 – 320.250
	< 6 Jahre	104 – 183***	500 – 1.000	52.000 – 183.000
Simoctocog alfa (Nuwiq, Vihuma®)				
20-40 I.E./kg KG alle 2-3 Tage	Erwachsene	122 – 183	1.750 – 3.500	213.500 – 640.500
	12 – < 18 Jahre	122 – 183	1.250 – 2.500	152.500 – 457.500
	6 – < 12 Jahre	122 – 183	750 – 1.500	91.500 – 274.500
	< 6 Jahre	122 – 183	500 – 750	61.000 – 137.250
Turoctocog alfa (NovoEight®)				
20-40 I.E./kg KG alle 2 Tage oder 20-50 I.E./kg KG 3 x wöchentlich	Erwachsene	156-183***	1.750 – 4.250	273.000 – 777.750
	12 – < 18 Jahre	156-183***	1.250 – 3.250	195.000 – 594.750
25-50 I.E./kg KG alle 2 Tage oder 25-60 I.E./kg KG 3 x wöchentlich	6 – < 12 Jahre	156-183***	1.000 – 2.000	156.000 – 366.000
	< 6 Jahre	156-183***	500 – 1.000	78.000 – 183.000

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)*	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient****
Turoctocog alfa pegol (Esperoct®)				
50 I.E./kg KG alle 4 Tage	Erwachsene	91	4.250	386.750
	12 – < 18 Jahre	91	3.250	295.750
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII				
Humanplasmatische Präparate (z.B. Fanhdi®)****				
20-40 I.E./kg KG alle 2-3 Tage	Erwachsene	122 – 183	1.750 – 3.500	213.500 – 640.500
	12 – < 18 Jahre	122 – 183	1.250 – 2.500	152.500 – 457.500
	6 – < 12 Jahre	122 – 183	750 – 1.500	91.500 – 274.500
	< 6 Jahre	122 – 183	500 – 750	61.000 – 137.250
Abkürzungen: I.E.: Internationale Einheiten; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm *·: Bei jüngeren Patienten können gemäß Fachinformation patientenindividuell kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein. **·: Nichtberücksichtigung einer einmaligen Initiierungs-Dosis über 4 Wochen von 3 mg/kg KG 1 x wöchentlich. ***·: Es wurde das Dosierungsschema mit der größeren Verbrauchsspanne verwendet, da der Verbrauch bei Anwendung des anderen Dosierungsschemas innerhalb der errechneten Verbrauchsspanne liegt. Für Turoctocog alfa ergibt sich dabei eine Spanne von 20-50 I.E. (Erwachsenen, 12-<18 Jahre) und 25-60 I.E. (6 – <12 Jahre, <6 Jahre) bei 156 Behandlungstagen. ****·: Es sind folgende Fertigarzneimittel verfügbar: Fanhdi®, Beriate®, Faktor VIII SDH Intersero, Haemate® P, Haemoctin® SDH, IMMUNATE, OCTANATE, Voncento, Wilate. *****·: Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wird angegeben als Inhalt (mg, I.E.) basierend auf der Anzahl der verbrauchten Durchstechflaschen nach wirtschaftlichster Stückelung.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

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

Herleitung des Verbrauchs pro Behandlung

Gemäß Fachinformationen erfolgt die Dosierung nach Körpergewicht (KG). Zur Ermittlung des durchschnittlichen Verbrauchs wird daher das durchschnittliche Körpergewicht der jeweiligen Patientengruppen gemäß Mikrozensus 2017 als Grundlage verwendet und erfolgt nicht nach Defined Daily Dose (DDD). Damit wird der gängigen Praxis des G-BA in den vergangenen frühen Nutzenbewertungsverfahren im Indikationsgebiet Hämophilie A gefolgt.

Für das Körpergewicht wird das durchschnittliche Gewicht (gerundet auf eine Nachkommastelle) der männlichen Bevölkerung gemäß des Mikrozensus des statistischen Bundesamtes in der aktuellen amtlichen Fassung von 2017 herangezogen. Dieses beträgt für die erwachsene männliche Bevölkerung 84,5 kg, für die 12 – < 18-Jährige Bevölkerung

61,8 kg, für die 6 – < 12-Jährige Bevölkerung 32,7 kg und für die Bevölkerung < 6 Jahre 15,1 kg (22).

Emicizumab

Die Behandlung mit Emicizumab erfolgt gemäß Fachinformation mit einer Dosierung von 1,5 mg/kg KG einmal wöchentlich oder mit 3 mg/kg KG alle zwei Wochen oder mit 6 mg/kg KG alle vier Wochen. Emicizumab ist in verschiedenen Packungsgrößen verfügbar (30 mg, 60 mg, 105 mg, 150 mg).

Beispielhaft benötigt ein erwachsener Patient mit 84,5 kg Körpergewicht im 4-wöchentlichen Behandlungsmodus (6 mg/kg) 507 mg Emicizumab pro Gabe. Mit der wirtschaftlichsten Stückelung ergibt sich pro Gabe ein Verbrauch von drei Durchstechflaschen à 150 mg sowie einer Durchstechflasche à 60 mg, in Summe 510 mg. Dabei gilt es zu beachten, dass unterschiedliche Konzentrationen von Emicizumab nicht in einer Spritze injiziert werden dürfen (1).

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Die Berechnung des Verbrauchs erfolgt anhand der jeweils minimalen und maximalen Dosierung gemäß Fachinformationen. Es werden alle jeweils verfügbaren Packungsgrößen berücksichtigt; hierbei ist jeweils die wirtschaftlichste Stückelung angegeben.

Herleitung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient

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

Emicizumab

Bei der prophylaktischen Therapie von Patienten mit Hämophilie A handelt es sich um eine dauerhafte Behandlung. Die laut Fachinformation vorgesehene einmalige Initiierungsdosis über vier Wochen wird in der Berechnung vernachlässigt, da diese ausschließlich im ersten Behandlungsjahr anfällt. Bei der dauerhaften Therapie ergeben sich für Emicizumab somit bei einer einmal wöchentlichen Gabe 52 Behandlungstage, bei einer Gabe alle zwei Wochen 26 Behandlungstage und bei einer Gabe alle vier Wochen 13 Behandlungstage pro Jahr.

Im o.g. Rechenbeispiel ergibt sich für einen erwachsenen Patienten mit 84,5 kg KG ein Verbrauch von drei Durchstechflaschen à 150 mg sowie einer Durchstechflasche à 60 mg, in Summe 510 mg. Bei 13 Behandlungstagen beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch daher 6.630 mg (13 x 510 mg).

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Beispielhaft besteht für Rurioctocog alfa pegol bei einen Erwachsenen ein Bedarf pro Gabe von 3.500 I.E. bis 4.250 I.E. Für das untere Ende dieser Spanne werden eine Durchstechflasche à 2.000 I.E., eine Durchstechflasche à 1.000 I.E. sowie eine Durchstechflasche à 500 I.E. benötigt. Für das obere Ende dieser Spanne werden zwei Durchstechflaschen à 2.000 I.E. sowie eine Durchstechflaschen à 250 I.E benötigt (2–13).

Bei 104 Behandlungstagen pro Jahr (Tab. 3-14) beträgt der Jahresverbrauch somit 364.000 bis 442.000 I.E. Die dargestellten Jahresverbräuche beinhalten dabei sowohl beim Verbrauch pro Gabe als auch bei der Anzahl der Behandlungstage pro Jahr die jeweiligen Unter- sowie Obergrenzen.

In Tabelle 3-16 zeigen die Spalten fünf und sechs die minimale bzw. maximale Anzahl an Packungseinheiten pro Gabe.

Tabelle 3-16 Kalkulation des Verbrauchs an Durchstechflaschen pro Gabe (Emicizumab und ZVT)

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Packungseinheiten für alle Altersklassen	Anzahl an Packungseinheiten pro Gabe (min)*	Anzahl an Packungseinheiten pro Gabe (max)*
Zu bewertendes Arzneimittel					
		[mg]	[mg/Flasche]		
Emicizumab (Hemlibra®) 1,5 mg/kg KG 1 x wöchentlich	Erwachsene	135	30	1	
			60		
			105	1	
			150		
	12 – < 18 Jahre	105	30		
			60		
			105	1	
			150		
	6 – < 12 Jahre	60	30		
			60	1	
			105		
			150		
	< 6 Jahre	30	30	1	
			60		
			105		
			150		
Emicizumab	Erwachsene	255	30		

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Packungseinheiten für alle Altersklassen	Anzahl an Packungseinheiten pro Gabe (min)*	Anzahl an Packungseinheiten pro Gabe (max)*
(Hemlibra®) 3 mg/kg KG Alle 2 Wochen			60		
			105	1	
			150	1	
	12 – < 18 Jahre	195	30	1	
			60	1	
			105	1	
			150		
	6 – < 12 Jahre	105	30		
			60		
			105	1	
			150		
	< 6 Jahre	60	30		
			60	1	
			105		
			150		
	Emicizumab (Hemlibra®) 6 mg/kg KG Alle 4 Wochen	Erwachsene	510	30	
60				1	
105					
150				3	
12 – < 18 Jahre		375	30		
			60	1	
			105	3	
			150		
6 – < 12 Jahre		210	30		
			60		
			105	2	
			150		
< 6 Jahre		90	30	1	
			60	1	
			105		
			150		
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
		[I.E.]	[I.E./Flasche]		
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII					

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Packungseinheiten für alle Altersklassen	Anzahl an Packungseinheiten pro Gabe (min)*	Anzahl an Packungseinheiten pro Gabe (max)*
Damoctocog alfa pegol (Jivi®) alle 5 Tage	Erwachsene	4.000 – 5.250	250		1
			500		
			1000		
			2000	2	1
			3000		1
	12 – < 18 Jahre	3.000 – 3.750	250		1
			500		1
			1000		
			2000		
			3000	1	1
Damoctocog alfa pegol (Jivi®) alle 7 Tage	Erwachsene	5.250	250	1	
			500		
			1000		
			2000	1	
			3000	1	
	12 – < 18 Jahre	3.750	250	1	
			500	1	
			1000		
			2000		
			3000	1	
Damoctocog alfa pegol (Jivi®) 2 x wöchentlich	Erwachsene	2.750 – 3.500	250	1	
			500	1	1
			1000		
			2000	1	
			3000		1
	12 – < 18 Jahre	2.000 – 2.500	250		
			500		1
			1000		
			2000	1	1
			3000		
Efmoctocog alfa (ELOCTA)	Erwachsene	2.250 – 5.500	250	1	
			500		1
			750		
			1000		

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Packungseinheiten für alle Altersklassen	Anzahl an Packungseinheiten pro Gabe (min)*	Anzahl an Packungseinheiten pro Gabe (max)*
			1500		
			2000	1	1
			3000		1
			4000		
	12 – < 18 Jahre	1.750 – 4.250	250		1
			500		
			750	1	
			1000	1	
			1500		
			2000		
			3000		
			4000		1
	6 – < 12 Jahre	1.000 – 2.250	250		1
			500		
			750		
			1000	1	
			1500		
			2000		1
			3000		
			4000		
	< 6 Jahre	500 – 1.000	250		
			500	1	
			750		
			1000		1
			1500		
			2000		
			3000		
			4000		

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Packungseinheiten für alle Altersklassen	Anzahl an Packungseinheiten pro Gabe (min)*	Anzahl an Packungseinheiten pro Gabe (max)*
Lonoctocog alfa (AFSTYLA)	Erwachsene	1.750 – 4.250	250	1	1
			500		
			1000		1
			1500	1	
			2000		
			3000		1
	12 – < 18 Jahre	1.250 – 3.250	250	1	1
			500		
			1000	1	
			1500		
			2000		
			3000		1
	6 – < 12 Jahre	1.000 – 1.750	250		1
			500		
			1000	1	
			1500		1
			2000		
			3000		
	< 6 Jahre	500 – 1.000	250		
			500	1	
			1000		1
			1500		
			2000		
			3000		
Moroctocog alfa (ReFacto AF®)	Erwachsene	1.750 – 3.500	250	1	
			500	1	1
			1000	1	
			2000		
			3000		1
	12 – < 18 Jahre	1.250 – 2.500	250	1	
			500		1
			1000	1	
			2000		1
			3000		

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Packungseinheiten für alle Altersklassen	Anzahl an Packungseinheiten pro Gabe (min)*	Anzahl an Packungseinheiten pro Gabe (max)*
	6 – < 12 Jahre	750 – 1.500	250	1	
			500	1	1
			1000		1
			2000		
			3000		
	< 6 Jahre	500 – 750	250		1
			500	1	1
			1000		
			2000		
			3000		
Octocog alfa (ADVATE)	Erwachsene	1.750 – 3.500	250	1	
			500		1
			1000		
			1500	1	
			2000		
			3000		1
	12 – < 18 Jahre	1.250 – 2.500	250	1	
			500		1
			1000	1	
			1500		
			2000		1
			3000		
	6 – < 12 Jahre	750 – 1.500	250	1	
			500	1	
			1000		
			1500		1
			2000		
			3000		
	< 6 Jahre	500 – 1.000	250		
			500	1	
			1000		1
			1500		
			2000		
			3000		

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Packungseinheiten für alle Altersklassen	Anzahl an Packungseinheiten pro Gabe (min)*	Anzahl an Packungseinheiten pro Gabe (max)*
Rurioctocog alfa pegol (ADYNOVI)	Erwachsene	3.500 – 4.250	250		1
			500	1	
			1000	1	
			2000	1	2
			3000		
	12 – < 18 Jahre	2.500 – 3.250	250		1
			500	1	
			1000		1
			2000	1	1
			3000		
Octocog alfa (Kovaltry®)	Erwachsene	1.750 – 3.500	250	1	
			500	1	1
			1000	1	
			2000		
			3000		1
	12 – < 18 Jahre	1.250 – 2.500	250	1	
			500		1
			1000	1	
			2000		1
			3000		
	6 – < 12 Jahre	750 – 1.750	250	1	1
			500	1	1
			1000		1
			2000		
			3000		
	< 6 Jahre	500 – 1.000	250		
			500	1	
			1000		1
			2000		
			3000		

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Packungseinheiten für alle Altersklassen	Anzahl an Packungseinheiten pro Gabe (min)*	Anzahl an Packungseinheiten pro Gabe (max)*
Simoctocog alfa (Nuwiq, Vihuma®)	Erwachsene	1.750 – 3.500	250	1	
			500	1	1
			1000	1	
			2000		
			3000		1
			4000		
	12 – < 18 Jahre	1.250 – 2.500	250	1	
			500		1
			1000	1	
			2000		1
			3000		
			4000		
	6 – < 12 Jahre	750 – 1.500	250	1	
			500	1	1
			1000		1
			2000		
			3000		
			4000		
	< 6 Jahre	500 – 750	250		1
			500	1	1
			1000		
			2000		
			3000		
			4000		
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Erwachsene	1.750 – 4.250	250	1	1
			500		
			1000		
			1500	1	
			2000		2
			3000		
	12 – < 18 Jahre	1.250 – 3.250	250	1	1
			500		
			1000	1	
			1500		

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Packungseinheiten für alle Altersklassen	Anzahl an Packungseinheiten pro Gabe (min)*	Anzahl an Packungseinheiten pro Gabe (max)*
			2000		
			3000		1
	6 – < 12 Jahre	1.000 – 2.000	250		
			500		
			1000	1	
			1500		
			2000		1
			3000		
	< 6 Jahre	500 – 1.000	250		
			500	1	
			1000		1
			1500		
			2000		
			3000		
Turoctocog alfa pegol (Esperoct®)	Erwachsene	4.250	500	1	
			1000		
			1500		
			2000	2	
			3000		
	12 – < 18 Jahre	3.250	500	1	
			1000		
			1500		
			2000		
			3000	1	
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII					
Humanplasmatische	Erwachsene	1.750 – 3.500	250	1	

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Packungseinheiten für alle Altersklassen	Anzahl an Packungseinheiten pro Gabe (min)*	Anzahl an Packungseinheiten pro Gabe (max)*
Präparate (z.B. Fanhdi®)**			500	1	1
			1000	1	
			1500		2
	12 – < 18 Jahre	1.250 – 2.500	250	1	
			500		
			1000	1	1
			1500		1
	6 – < 12 Jahre	750 – 1.500	250	1	
			500	1	
			1000		
			1500		1
	< 6 Jahre	500 – 750	250		1
			500	1	1
			1000		
			1500		

*: Anzahl der Durchstechflaschen für das untere Ende der Dosierung (min) und obere Ende der Dosierung (max.) laut Fachinformation.

** : Beispielhaft wird für die humanplasmatischen Präparate das Präparat Fanhdi® angezeigt. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar (Beriate®, Faktor VIII SDH Intersero, Haemate® P, Haemocin® SDH, IMMUNATE, OCTANATE, Voncento, Wilate)

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

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-17: Kosten von Emicizumab und der ZVT

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Kosten pro Packung in Euro (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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*
	[mg]	[PZN]	[€]	
Emicizumab (Hemlibra®)	30	12892736	1.972,01	1.782,58 [2,00 ¹ ; 187,43 ²]
	60	12892742	3.886,40	3.509,55 [2,00 ¹ ; 374,85 ²]
	105	12892713	6.757,97	6.099,98 [2,00 ¹ ; 655,99 ²]
	150	12909224	9.629,58	8.690,45 [2,00 ¹ ; 937,13 ²]
Zweckmäßige Vergleichstherapie	[I.E.]	[PZN]	[€]	
Damoctocog alfa pegol (Jivi®)	250	13708953	204,38	184,05 [2,00 ¹ ; 18,33 ²]
	500	13708976	397,48	358,82 [2,00 ¹ ; 36,66 ²]
	1000	13708982	783,70	708,39 [2,00 ¹ ; 73,31 ²]
	2000	13708999	1.555,27	1.406,64 [2,00 ¹ ; 146,63 ²]
	3000	13709007	2.304,09	2.082,15 [2,00 ¹ ; 219,94 ²]
Efmoctocog alfa (ELOCTA)	250	11328376	169,33	161,08 [2,00 ¹ ; 6,25 ²]
	500	11328382	327,37	312,87 [2,00 ¹ ; 12,50 ²]
	750	15782712	485,40	464,65 [2,00 ¹ ; 18,75 ²]
	1000	11328399	643,43	616,43 [2,00 ¹ ; 25,00 ²]
	1500	11328413	959,52	920,02 [2,00 ¹ ; 37,50 ²]
	2000	11328436	1.275,60	1.223,60 [2,00 ¹ ; 50,00 ²]
	3000	11328442	1.896,17	1.819,17 [2,00 ¹ ; 75,00 ²]
Lonoctocog alfa (AFSTYLA)	250	12503522	206,06	185,57 [2,00 ¹ ; 18,49 ²]
	500	12503539	400,86	361,88 [2,00 ¹ ; 36,98 ²]
	1000	12503545	790,41	714,46 [2,00 ¹ ; 73,95 ²]
	1500	12503597	1.179,99	1.067,06 [2,00 ¹ ; 110,93 ²]
	2000	12503574	1.568,29	1.418,39 [2,00 ¹ ; 147,90 ²]
	3000	12503580	2.323,63	2.099,78 [2,00 ¹ ; 221,85 ²]
Moroctocog alfa (ReFacto AF®)	250	07773320	261,75	235,98 [2,00 ¹ ; 23,77 ²]
	500	07773337	512,24	462,69 [2,00 ¹ ; 47,55 ²]
	1000	07773343	1.013,19	916,09 [2,00 ¹ ; 95,10 ²]
	2000	07773366	2.000,24	1.808,05 [2,00 ¹ ; 190,19 ²]
	3000	07773372	2.971,56	2.684,28 [2,00 ¹ ; 285,28 ²]
Octocog alfa (ADVATE)	250	11008967	275,44	248,37 [2,00 ¹ ; 25,07 ²]
	500	11008973	539,57	487,43 [2,00 ¹ ; 50,14 ²]
	1000	11009004	1.067,86	965,58 [2,00 ¹ ; 100,28 ²]
	1500	11009010	1.594,09	1.441,66 [2,00 ¹ ; 150,43 ²]
	2000	11009027	2.106,26	1.903,69 [2,00 ¹ ; 200,57 ²]
	3000	11009033	3.130,57	2.827,72 [2,00 ¹ ; 300,85 ²]

Rurioctocog alfa pegol (ADYNOVI)	250	12571860	193,52	174,22 [2,00 ¹ ; 17,30 ²]
	500	12571877	375,77	339,18 [2,00 ¹ ; 34,59 ²]
	1000	12571883	740,24	669,05 [2,00 ¹ ; 69,19 ²]
	2000	12571908	1.469,20	1.328,82 [2,00 ¹ ; 138,38 ²]
	3000	17969780	2.177,72	1.968,15 [2,00 ¹ ; 207,57 ²]
Octocog alfa (Kovaltry®)	250	11083271	258,35	232,90 [2,00 ¹ ; 23,45 ²]
	500	11083302	505,38	456,48 [2,00 ¹ ; 46,90 ²]
	1000	11083319	999,49	903,70 [2,00 ¹ ; 93,79 ²]
	2000	11083325	1.973,69	1.784,10 [2,00 ¹ ; 187,59 ²]
	3000	11083331	2.931,72	2.648,34 [2,00 ¹ ; 281,38 ²]
Simoctocog alfa (Nuwiq, Vihuma®)	250	10538120	190,13	171,16 [2,00 ¹ ; 16,97 ²]
	500	10538137	368,95	333,00 [2,00 ¹ ; 33,95 ²]
	1000	10538143	726,60	656,71 [2,00 ¹ ; 67,89 ²]
	2000	10538172	1.441,92	1.304,13 [2,00 ¹ ; 135,79 ²]
	3000	13831406	2.138,05	1.932,37 [2,00 ¹ ; 203,68 ²]
	4000	13831412	2.831,53	2.557,95 [2,00 ¹ ; 271,58 ²]
Turoctocog alfa (NovoEight®)	250	10174830	175,85	158,23 [2,00 ¹ ; 15,62 ²]
	500	10174847	340,40	307,16 [2,00 ¹ ; 31,24 ²]
	1000	10174853	669,52	605,04 [2,00 ¹ ; 62,48 ²]
	1500	10174876	998,64	902,93 [2,00 ¹ ; 93,71 ²]
	2000	10174882	1.327,74	1.200,79 [2,00 ¹ ; 124,95 ²]
	3000	10174899	1.972,01	1.782,58 [2,00 ¹ ; 187,43 ²]
Turoctocog alfa pegol (Esperoct®)	500	15635371	380,69	343,63 [2,00 ¹ ; 35,06 ²]
	1000	15635388	750,12	677,99 [2,00 ¹ ; 70,13 ²]
	1500	15635394	1.119,53	1.012,34 [2,00 ¹ ; 105,19 ²]
	2000	15635425	1.488,95	1.346,70 [2,00 ¹ ; 140,25 ²]
	3000	15635431	2.206,43	1.994,05 [2,00 ¹ ; 210,38 ²]
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII				
Humanplasmatische Präparate (z.B. Fanhdi®)**	250	00739722	153,89	138,35 [2,00 ¹ ; 13,54 ²]
	500	00739739	296,51	267,44 [2,00 ¹ ; 27,07 ²]
	1000	00739745	581,73	525,59 [2,00 ¹ ; 54,14 ²]
	1500	03178773	866,97	783,75 [2,00 ¹ ; 81,22 ²]
<p>*: Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (¹ Rabatt nach § 130 Abs. 1a SGB V (Apothekenrabatt; Stand 01.02.2023) und ² Rabatt nach § 130a Abs. 1b SGB V (Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers))</p> <p>** : Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Kosten von Fanhdi®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar (Beriate®, Faktor VIII SDH Intersero, Haemate® P, Haemoctin® SDH, IMMUNATE, OCTANATE, Voncento, Wilate)</p> <p>Quelle: Lauer-Taxe online; Stand: 01.01.2023 (23).</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zu den Kosten von Emicizumab

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

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

Angaben zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Für die ZVT wurde die Berechnung der Kosten unter der Berücksichtigung der Abzüge der gesetzlich vorgeschriebener Rabatte analog zu Emicizumab durchgeführt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 0). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (Emicizumab und ZVT)

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Emicizumab (Hemlibra®)				
Patientenindividuell				
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuell				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Fachinformationen der jeweiligen ZVT und von Emicizumab geben keine konkreten Empfehlungen für abrechnungsfähige Zusatzleistungen. Die Bestimmung des FVIII-Spiegels wird unverbindlich empfohlen (2–13). Die Inanspruchnahme dieser Leistungen zeigt keinen regelhaften Unterschied zwischen den verschiedenen Faktorpräparaten und Emicizumab. Daher werden diese in den dargestellten Kostenberechnungen nicht berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für Emicizumab und die ZVT pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Emicizumab (Hemlibra®)				
Patientenindividuell				
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuell				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Emicizumab hat für die gesamte Patientenpopulation im Anwendungsgebiet einen therapeutisch bedeutsamen und patientenrelevanten Zusatznutzen. Die in Tabelle 3-21 beschriebenen Angaben gelten damit für die gesamte beschriebene Patientenpopulation.

Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt zeigen die Kosten, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-10, sowie in Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für Emicizumab und die ZVT

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro [€]	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro* [€]
Zu bewertendes Arzneimittel			
Emicizumab (Hemlibra®) 1 x wöchentlich	Erwachsene	409.893,12	23.363.908 – 25.823.267
	12 – < 18 Jahre	317.198,96	1.585.995 – 5.075.183
	6 – < 12 Jahre	182.496,60	912.483 – 3.012.442
	< 6 Jahre	92.694,16	463.741 – 1.575.801
Emicizumab (Hemlibra®) Alle 2 Wochen	Erwachsene	384.551,18	21.919.417 – 24.226.724
	12 – < 18 Jahre	296.194,86	1.480.974 – 4.739.118
	6 – < 12 Jahre	158.599,48	792.997 – 2.696.191
	< 6 Jahre	91.248,30	456.242 – 1.551.221
Emicizumab	Erwachsene	384.551,70	21.919.447 – 24.226.757

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro [€]	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro* [€]
(Hemlibra®) Alle 4 Wochen	12 – < 18 Jahre	283.523,37	1.417.617 – 4.536.374
	6 – < 12 Jahre	158.599,48	792.997 – 2.696.191
	< 6 Jahre	68.797,69	343.988 – 1.169.561
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII			
Damoctocog alfa pegol (Jivi®) alle 5 Tage	Erwachsene	205.369,44 – 268.117,32	14.786.600 – 30.297.257
	12 – < 18 Jahre	151.996,95 – 191.626,46	759.985 – 3.066.023
Damoctocog alfa pegol (Jivi®) alle 7 Tage	Erwachsene	190.987,68	11.706.058 – 16.891.391
	12 – < 18 Jahre	136.501,04	682.505 – 2.184.017
Damoctocog alfa pegol (Jivi®) 2 x wöchentlich	Erwachsene	202.749,04 – 253.860,88	11.556.695 – 15.993.235
	12 – < 18 Jahre	146.290,56 – 183.607,84	731.453 – 2.937.725
Efmoctocog alfa (ELOCTA)	Erwachsene	101.081,64 – 409.388,08	5.761.653 – 25.791.449
	12 – < 18 Jahre	78.918,84 – 313.308,20	394.594 – 5.012.931
	6 – < 12 Jahre	33.919,45 – 168.930,96	169.597 – 2.817.826
	< 6 Jahre	22.839,51 – 75.204,46	114.198 – 1.278.476
Lonoctocog alfa (AFSTYLA)	Erwachsene	130.273,52 – 467.970,36	7.425.591 – 29.482.133
	12 – < 18 Jahre	93.603,12 – 356.514,60	468.016 – 5.704.234
	6 – < 12 Jahre	74.303,84 – 195.410,28	371.519 – 3.321.975
	< 6 Jahre	37.635,52 – 111.455,76	188.178 – 1.894.748
Morococog alfa (ReFacto AF®)	Erwachsene	197.000,72 – 575.895,51	11.229.041 – 36.281.417
	12 – < 18 Jahre	140.552,54 – 415.545,42	702.763 – 6.648.727
	6 – < 12 Jahre	85.237,74 – 252.316,74	426.189 – 4.289.385
	< 6 Jahre	22.839,51 – 75.204,46	282.241 – 2.173.562
Octocog alfa (ADVATE)	Erwachsene	206.183,66 – 606.672,45	11.752.469 – 38.220.364
	12 – < 18 Jahre	148.101,90 – 437.574,96	740.510 – 7.001.199
	6 – < 12 Jahre	89.767,60 – 263.823,78	448.838 – 4.485.004
	< 6 Jahre	76.039,08 – 200.840,64	380.195 – 3.414.291
Octocog alfa (z. B. Kovaltry®)	Erwachsene	165.680,32 – 484.351,92	9.443.778 – 30.514.171
	12 – < 18 Jahre	118.206,40 – 349.530,48	591.032 – 5.592.488
	6 – < 12 Jahre	71.695,52 – 291.533,64	358.478 – 4.956.072
	< 6 Jahre	47.473,92 – 165.377,10	237.670 – 2.811.411
Rurioctocog alfa pegol (ADYNOVI)	Erwachsene	243.053,20 – 294.513,44	13.854.032 – 18.554.347
	12 – < 18 Jahre	173.472,00 – 225.897,36	867.360 – 3.614.358
Simococog alfa (z.B. Nuwiq)	Erwachsene	141.626,14 – 414.562,71	8.072.690 – 26.117.451
	12 – < 18 Jahre	101.000,14 – 299.594,79	505.001 – 4.793.517
	6 – < 12 Jahre	61.507,52 – 181.116,93	307.538 – 3.078.988
	< 6 Jahre	40.626,00 – 92.261,28	203.130 – 1.568.442
Turoctocog alfa (NovoEight®)	Erwachsene	165.540,96 – 468.445,23	9.435.835 – 29.512.049
	12 – < 18 Jahre	119.070,12 – 355.168,23	595.351 – 5.682.692
	6 – < 12 Jahre	94.386,24 – 219.744,57	471.931 – 3.735.658
	< 6 Jahre	47.916,96 – 110.722,32	239.585 – 1.882.279
Turoctocog alfa pegol (Esperoct®)	Erwachsene	276.369,73	15.753.075 – 17.411.293
	12 – < 18 Jahre	212.728,88	1.063.644 – 3.403.662
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII			
Humanplasmatische Präparate (z. B. Fanhdi®)**	Erwachsene	113.628,36 – 335.794,02	6.476.817 – 21.155.023
	12 – < 18 Jahre	81.000,68 – 239.609,22	405.003 – 3.833.748
	6 – < 12 Jahre	49.506,38 – 143.426,25	247.532 – 2.438.246
	< 6 Jahre	32.627,68 – 74.259,57	163.138 – 1.262.413
*: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-10, sowie in Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro [€]	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro* [€]
**: Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Kosten von Fanhdi®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar (Beriate®, Faktor VIII SDH Intersero, Haemate® P, Haemoctin® SDH, IMMUNATE, OCTANATE, Voncento, Wilate).			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Eine Einschränkung der Patientenpopulation nach Abschnitt 3.2.5 ist nicht zu erwarten, da keine der einschränkenden Faktoren vorliegen.

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.

Aktuell sind keine weiteren Änderungen absehbar.

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

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

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an

die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.1

Die Angaben zu Dosierungen wurden der entsprechenden Fachinformation in aktueller Fassung entnommen, wie sie im FachInfo-Service (www.fachinfo.de) bzw. der Homepage der einzelnen Hersteller zu finden sind (24).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.2

Zur Ermittlung des durchschnittlichen Körpergewichts eines Hämophilie A-Patienten wurden die Werte gemäß des Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes in der aktuellen amtlichen Fassung von 2017 herangezogen (22).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.3

Die Arzneimittelkosten wurden auf Grundlage der aktuell veröffentlichten Angaben zum Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers in der Lauer-Taxe (finaler Stand: 01.01.2023) berechnet (23).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.4

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die jeweiligen Fachinformationen in aktueller Fassung im Hinblick auf ärztlich notwendige Interventionen im Rahmen der Behandlung herangezogen. Anhand der Fachinformation wurde die Häufigkeit der einzelnen Leistungen bestimmt. Hierzu wurden alle notwendigen Interventionen („muss“-Optionen und „sollte“-Optionen) berücksichtigt. In den Fachinformationen aufgeführte, mögliche Zusatzbehandlungen und -leistungen („kann“-Optionen) wurden, wie in 3.3.4 aufgeführt, nicht berücksichtigt. Dies wurde auch in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung von Lonoctocog alfa bestätigt (25).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.5

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3 und 3.3.4 berechnet.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.6

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

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Roche. Fachinformation Hemlibra®: Stand: Januar 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021961> [aufgerufen am: 13.02.2023].
2. Bayer Pharma AG. Fachinformation Jivi® (Damoctocog alfa pegol), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Stand November 2020.
3. Swedish Orphan Biovitrum. Fachinformation ELOCTA (Efmoroctocog alfa): Stand Januar 2021.
4. CSL Behring GmbH. Fachinformation AFSTYLA (Lonoctocog alfa): Stand Juni 2022.
5. Pfizer Limited. Fachinformation ReFacto AF (Moroctocog alfa): Stand Oktober 2020.
6. Takeda GmbH. Fachinformation ADVATE (Octocog alfa): Stand Juli 2022.
7. Baxalta Innovations GmbH. Fachinformation ADYNOVI (Rurioctocog alfa pegol): Stand: Januar 2022.
8. Bayer Pharma AG. Fachinformation Kovaltry® (Octocog alfa), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Stand Juni 2022.
9. Octapharma AB. Fachinformation Nuwiq (Simoctocog alfa): Stand Januar 2022.
10. Octapharma AB. Fachinformation Vihuma (Simoctocog alfa): Stand Oktober 2022.
11. Novo NA. Fachinformation NovoEight (Turoctocog alfa): Stand Oktober 2020.
12. Novo NA. Fachinformation Esperoct® (Turoctocog alfa pegol): Stand Juli 2022.
13. Grifols Deutschland GmbH. Fachinformation Fanhdi® (humaner Faktor VIII und VWF): Stand Februar 2022.
14. CSL Behring GmbH. Fachinformation Beriate® (humaner Blutgerinnungsfaktor VIII): Stand April 2022.
15. Intersero GmbH. Fachinformation Faktor VIII SDH Intersero (humaner Faktor VIII): Stand November 2022.
16. CSL Behring GmbH. Fachinformation Haemate® P: Stand April 2022.
17. Biotest Pharma GmbH. Fachinformation Haemoctin® SDH (Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen): Stand September 2022.
18. Takeda GmbH. Fachinformation IMMUNATE (Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen): Stand Juni 2022.
19. OCTAPHARMA GmbH. Fachinformation OCTANATE (humaner Faktor VIII): Stand April 2021.
20. CSL Behring GmbH. Fachinformation Voncento (Humaner Faktor VIII und VWF): Stand November 2021.
21. OCTAPHARMA GmbH. Fachinformation Wilate (humaner VWF und Faktor VIII): Stand November 2022.
22. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund). Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung; 2017. [aufgerufen am: 23.01.2023].
23. WEBAPO® InfoSystem. LauerTaxe Einträge FVIII-Produkte: Stand: 01.01.2023.
24. Rote Liste. Fachinfoservice.

25. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der ArzneimittelRichtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lonococog alfa. Vom 20. Juli 2017.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

Die Faktor-VIII-Prophylaxe (FVIII-Prophylaxe) kann über die ersten 7 Tage der Behandlung mit Hemlibra fortgesetzt werden.

Die empfohlene Dosis beträgt 3 mg/kg einmal wöchentlich in den ersten 4 Wochen (Initialdosis), gefolgt von einer Erhaltungsdosis ab Woche 5 von entweder 1,5 mg/kg einmal wöchentlich, 3 mg/kg alle zwei Wochen oder 6 mg/kg alle vier Wochen. Alle Dosen werden als subkutane Injektion appliziert.

Das Dosierungsschema für die Initialdosis bleibt gleich, unabhängig vom Schema der Erhaltungsdosis.

Das Dosierungsschema für die Erhaltungsdosis ist so zu wählen, dass es den Präferenzen des Arztes und des Patienten bzw. der Betreuungsperson entspricht und die Therapieadhärenz unterstützt.

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

- Initialdosis (3 mg/kg) einmal wöchentlich in den ersten 4 Wochen:
Körpergewicht des Patienten (kg) x Dosis (3 mg/kg) = Gesamtmenge (mg)
Emicizumab, die angewendet werden soll
- Gefolgt von einer Erhaltungsdosis ab Woche 5 von entweder 1,5 mg/kg einmal wöchentlich, 3 mg/kg alle zwei Wochen oder 6 mg/kg alle vier Wochen auf der Grundlage von:
Körpergewicht des Patienten (kg) x Dosis (1,5; 3 oder 6 mg/kg) = Gesamtmenge (mg)
Emicizumab, die angewendet werden soll

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

Gesamtmenge (mg) Emicizumab, die subkutan injiziert werden soll ÷ Konzentration der Durchstechflasche (mg/ml) = Gesamtvolumen Hemlibra, welches injiziert werden soll (ml).

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

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

Beispiele:

Körpergewicht des Patienten von 16 kg bei einem Dosierungsschema für die Erhaltungsdosis von 1,5 mg/kg einmal wöchentlich:

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

Körpergewicht des Patienten von 40 kg bei einem Dosierungsschema für die Erhaltungsdosis von 3 mg/kg alle zwei Wochen:

- Beispiel für die Initialdosis (erste 4 Wochen): $40 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 120 \text{ mg}$ Emicizumab für die Initialdosis.
- Zur Berechnung des zu verabreichenden Volumens wird die berechnete Dosis von 120 mg durch 150 mg/ml dividiert: $120 \text{ mg Emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$ zu injizierendes Hemlibra in einer Konzentration von 150 mg/ml.
- Wählen Sie die geeignete Dosis sowie das Volumen aus den verfügbaren Stärken aus.
- Beispiel für die Erhaltungsdosis (ab Woche 5): $40 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 120 \text{ mg}$ Emicizumab für die Erhaltungsdosis.
- Zur Berechnung des zu verabreichenden Volumens wird die berechnete Dosis von 120 mg durch 150 mg/ml dividiert: $120 \text{ mg Emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 0,8 \text{ ml}$ Hemlibra in einer Konzentration von 150 mg/ml, das alle zwei Wochen injiziert werden muss.
- Wählen Sie die geeignete Dosis sowie das Volumen aus den verfügbaren Stärken aus.

Körpergewicht des Patienten von 60 kg bei einem Dosierungsschema für die Erhaltungsdosis von 6 mg/kg alle vier Wochen:

- Beispiel für die Initialdosis (erste 4 Wochen): $60 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 180 \text{ mg}$ Emicizumab für die Initialdosis.
- Zur Berechnung des zu verabreichenden Volumens wird die berechnete Dosis von 180 mg durch 150 mg/ml dividiert: $180 \text{ mg Emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 1,20 \text{ ml}$ zu injizierendes Hemlibra in einer Konzentration von 150 mg/ml.
- Wählen Sie die geeignete Dosis sowie das Volumen aus den verfügbaren Stärken aus.
- Beispiel für die Erhaltungsdosis (ab Woche 5): $60 \text{ kg} \times 6 \text{ mg/kg} = 360 \text{ mg}$ Emicizumab für die Erhaltungsdosis.
- Zur Berechnung des zu verabreichenden Volumens wird die berechnete Dosis von 360 mg durch 150 mg/ml dividiert: $360 \text{ mg Emicizumab} \div 150 \text{ mg/ml} = 2,4 \text{ ml}$ Hemlibra in einer Konzentration von 150 mg/ml, das alle vier Wochen injiziert werden muss.
- Wählen Sie die geeignete Dosis sowie das Volumen aus den verfügbaren Stärken aus.

Behandlungsdauer

Hemlibra wird als Langzeit-Prophylaxe angewendet.

Dosisanpassungen während der Behandlung

Dosisanpassungen von Hemlibra werden nicht empfohlen.

Verspätete oder versäumte Dosen

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

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren werden keine Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation Emicizumab (Hemlibra®)) (1). Für Patienten über 77 Jahre liegen keine Daten vor.

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Nieren- oder Leberfunktionsstörung werden keine Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation Emicizumab (Hemlibra®)) (1). Für die Anwendung von Hemlibra bei Patienten mit mäßiger Nieren- oder Leberfunktionsstörung liegen nur begrenzte Daten vor. Emicizumab wurde bei Patienten mit schwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Perioperativer Zeitraum

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Emicizumab im perioperativen Zeitraum wurden formal nicht geprüft. In klinischen Studien hatten Patienten chirurgische Eingriffe ohne Absetzen der Emicizumab-Prophylaxe.

Sollten bei chirurgischen Eingriffen Bypassing-Präparate (z. B. aPCC und rFVIIa) benötigt werden, beachten Sie bitte die Dosierungsempfehlungen zur Anwendung von Bypassing-Präparaten in Abschnitt 4.4 der Fachinformation Emicizumab (Hemlibra®) (1). Falls FVIII im perioperativen Zeitraum erforderlich ist, siehe bitte Abschnitt 4.5 der Fachinformation Emicizumab (Hemlibra®) (1).

Zur Beobachtung der zugrundeliegenden hämostatischen Aktivität eines Patienten, siehe bitte Abschnitt 4.4 zu Labortests, die nicht durch Emicizumab beeinflusst werden (1).

Immuntoleranzinduktion (ITI)

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

Art der Anwendung

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

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

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

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

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

Anwendung durch den Patienten und/oder die Betreuungsperson

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

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

Ausführliche Anweisungen zur Anwendung von Hemlibra, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation Emicizumab (Hemlibra®) (1).

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Mit Hemlibra und aPCC assoziierte thrombotische Mikroangiopathie

In einer klinischen Studie mit Patienten unter Prophylaxe mit Hemlibra wurden Fälle thrombotischer Mikroangiopathie (TMA) beobachtet, nachdem eine durchschnittliche kumulative Menge von > 100 E/kg/24 Stunden eines aPCC über 24 Stunden oder länger gegeben wurde (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation Emicizumab (Hemlibra®)) (1). Die Behandlung der TMA-Ereignisse bestand aus unterstützenden Maßnahmen mit oder ohne Plasmapherese und Hämodialyse. Innerhalb einer Woche nach Absetzen von aPCC und Unterbrechen der Therapie mit Hemlibra ergaben sich Anzeichen auf eine Besserung. Diese rasche klinische Besserung unterscheidet sich vom üblichen klinischen Verlauf des atypischen hämolytisch-urämischen Syndroms und der klassischen TMA wie der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation Emicizumab (Hemlibra®)) (1). Ein Patient nahm die Behandlung mit Hemlibra nach dem Abklingen der TMA wieder auf und konnte weiterhin sicher behandelt werden.

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

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

Mit Hemlibra und aPCC assoziierte Thromboembolie

In einer klinischen Studie mit Patienten unter Prophylaxe mit Hemlibra wurden schwerwiegende thrombotische Ereignisse beobachtet, nachdem eine durchschnittliche kumulative Menge von > 100 E/kg/24 Stunden aPCC über 24 Stunden oder länger gegeben wurde (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation Emicizumab (Hemlibra®)) (1). In keinem Fall war eine Antikoagulation erforderlich. Nach Absetzen von aPCC und Unterbrechen der Therapie mit Hemlibra zeigte sich innerhalb eines Monats eine Verbesserung oder ein Abklingen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation Emicizumab (Hemlibra®)) (1). Ein Patient

nahm die Behandlung mit Hemlibra nach dem Abklingen des thrombotischen Ereignisses wieder auf und konnte weiterhin sicher behandelt werden.

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

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

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

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

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

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

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

Immunogenität

Eine Entwicklung von neutralisierenden Anti-Emicizumab-Antikörpern mit abnehmender Emicizumab-Konzentration, die zu einem Verlust der Wirksamkeit führen, wurde gelegentlich während klinischen Studien beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation Emicizumab (Hemlibra®)) (1). Patienten mit klinischen Anzeichen eines Wirksamkeitsverlustes (z. B. Zunahme von Durchbruchblutungen) sollen umgehend zur Ermittlung der Ätiologie untersucht werden und bei Verdacht auf neutralisierende Anti-Emicizumab-Antikörper sollen andere Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden.

Einfluss von Emicizumab auf Gerinnungstests

Emicizumab ersetzt die Tenase-Kofaktor-Aktivität des fehlenden aktivierten Faktor VIII (FVIIIa). Gerinnungstests, die auf intrinsischer Gerinnung basieren, einschließlich aktivierter Gerinnungszeit (ACT) und aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT), messen die Gesamtgerinnungszeit einschließlich der Zeit, die für die Aktivierung von FVIII zu FVIIIa durch Thrombin benötigt wird. Mit solchen Tests, die auf dem intrinsischen Aktivierungsweg basieren, wird unter Emicizumab eine übermäßig verkürzte Gerinnungszeit gemessen, da dieses keine Aktivierung durch Thrombin benötigt. Die übermäßig verkürzte intrinsische Gerinnungszeit verfälscht alle auf aPTT basierenden Einzelfaktor-Assays wie den Einstufentest der FVIII-Aktivität (siehe Abschnitt 4.4, Tabelle 1 der Fachinformation Emicizumab (Hemlibra®)). Einzelfaktor-Assays, die chromogen- oder immunbasierte Methoden anwenden, werden hingegen nicht von Emicizumab beeinflusst und können zur Überwachung der Gerinnungsparameter während der Behandlung eingesetzt werden. Für chromogene FVIII-Assays sind spezifische Aspekte zu beachten, die unten beschrieben werden.

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

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

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

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

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

Tabelle 3-22: Ergebnisse von Gerinnungstests, die Emicizumab beeinflusst bzw. nicht beeinflusst

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

Kinder und Jugendliche

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

Im Falle einer thrombotischen Komplikation sollte der Arzt gemäß klinischer Indikation ein Absetzen von rFVIIa oder FVIII und eine Unterbrechung der Prophylaxe mit Hemlibra in Betracht ziehen. Weitere Maßnahmen sollten den individuellen klinischen Gegebenheiten entsprechen.

- Entscheidungen zu Dosisanpassungen sollten die Halbwertszeit der verwendeten Arzneimittel berücksichtigen. Insbesondere ist zu bedenken, dass eine Unterbrechung der Emicizumab-Anwendung keine sofortige Wirkung haben kann.
- Eine Verlaufsbeobachtung unter Verwendung eines chromogenen FVIII-Tests kann die Gaben von Gerinnungsfaktoren steuern, und eine Testung auf thrombophile Merkmale kann in Betracht gezogen werden.

Erfahrungen mit der gleichzeitigen Anwendung von Antifibrinolytika mit aPCC oder rFVIIa bei Patienten, die eine Prophylaxe mit Hemlibra erhalten, sind begrenzt. Jedoch muss bei der Anwendung systemischer Antifibrinolytika in Kombination mit aPCC oder rFVIIa bei Patienten, die Emicizumab erhalten, die Möglichkeit des Auftretens thrombotischer Ereignisse in Betracht gezogen werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Hemlibra hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Überdosierung

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit einer Überdosierung von Hemlibra.

Symptome

Eine versehentliche Überdosis könnte zu Hyperkoagulabilität führen.

Behandlung

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

Inkompatibilitäten

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

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

Dauer der Haltbarkeit***Ungeöffnete Durchstechflasche***

Hemlibra 30 mg/ml Injektionslösung

2 Jahre.

Hemlibra 150 mg/ml Injektionslösung

2 Jahre.

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

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

Durchstochene Flasche und befüllte Spritze

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

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

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

Nicht schütteln.

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

Es werden eine Einmal-Spritze, eine Transfernadel und eine Injektionsnadel benötigt, um die Hemlibra Lösung aus der Durchstechflasche zu entnehmen und subkutan zu injizieren.

Beachten Sie bitte die folgenden Empfehlungen:

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

Wenn mehrere Durchstechflaschen von Hemlibra in einer Spritze kombiniert werden, siehe „Gebrauchsanleitung“. Es dürfen keine unterschiedlichen Konzentrationen von Hemlibra (30 mg/ml und 150 mg/ml) in einer einzelnen Spritze kombiniert werden, um die verschriebene Dosis zu verabreichen.

1-ml-Einmal-Spritze

Kriterien: Transparente Spritze aus Polypropylen oder Polycarbonat mit Luer-Lock™-Spitze, Skala in 0,01-ml-Schritten.

2- bis 3-ml-Einmal-Spritze

Kriterien: Transparente Spritze aus Polypropylen oder Polycarbonat mit Luer-Lock™-Spitze, Skala in 0,1-ml-Schritten.

Transfernadel mit Filter

Kriterien für die Transfernadel mit Filter: Edelstahl mit Luer-Lock™-Anschluss, 18 G, Länge 35 mm (1½“), mit 5 µm-Filter und vorzugsweise mit halbstumpfer Spitze.

Injektionsnadel

Kriterien: Edelstahl mit Luer-Lock™-Anschluss, 26 G (zulässiger Bereich: 25 - 27 G), Länge vorzugsweise 9 mm (3/8“) oder maximal 13 mm (1/2“), vorzugsweise einschließlich Nadelschutzsystem.

Weitere Informationen zur Anwendung, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation Emicizumab (Hemlibra®) und Packungsbeilage (Abschnitt 7. Gebrauchsanleitung).

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

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

Die Schulungsmaterialien zielen darauf ab, die Kommunikation und das Wissen des medizinischen Fachpersonals und der Patienten über die wichtigen identifizierten Risiken thromboembolischer Ereignisse und thrombotischer Mikroangiopathie (TMA), die mit der gleichzeitigen Anwendung von Emicizumab und aktiviertem Prothrombinkomplex-Konzentrat (aPCC) in Verbindung stehen, und das wichtige mögliche Risiko lebensbedrohlicher Blutungen

aufgrund von Missinterpretationen der Standardgerinnungstests (nicht zuverlässig bei Patienten, die mit Emicizumab behandelt werden) zu vergrößern und Informationen zur Verfügung zu stellen, wie diese Risiken behandelt werden können.

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

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

Das Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal sollte folgende Elemente enthalten:

- Fachinformation
- Leitfaden für medizinisches Fachpersonal

Der Leitfaden für medizinisches Fachpersonal sollte folgende wesentliche Elemente enthalten:

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

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

Das Trainingsmaterial für Patienten/Betreuungspersonen sollte folgende Elemente enthalten:

- Packungsbeilage

- Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen
- Der Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen sollte die folgenden wesentlichen Elemente enthalten:
 - Was ist Emicizumab, wie wurde Emicizumab untersucht, und wie wird Emicizumab angewendet;
 - Warnhinweis zu den Risiken, die bei der gleichzeitigen Anwendung von Bypassing-Präparaten und Hemlibra bestehen und Hinweis, bei Erhalt von aPCC, während ihnen Hemlibra verschrieben wurde oder sie Hemlibra erhalten, dies mit ihrem Arzt zu besprechen;
 - Beschreibung der Anzeichen und Symptome der folgenden Sicherheitsbedenken und Erinnerung an die Bedeutung, die Anwendung von Hemlibra und aPCC umgehend zu beenden und ihren behandelnden Arzt zu informieren, wenn folgende Symptome auftreten:
 - Zerstörung von roten Blutkörperchen (TMA)
 - Blutgerinnsel (Thromboembolie)
 - Information, dass ihnen ein Patientenpass ausgehändigt werden sollte und Erinnerung, diesen immer bei sich zu tragen und dem medizinischen Fachpersonal zu zeigen, von dem sie behandelt werden;
 - Information zur Interferenz von Emicizumab mit bestimmten Blutgerinnungstests, die die Zuverlässigkeit beeinflussen und zur Bedeutung, den Patientenpass dem medizinischen Fachpersonal zu zeigen, von dem sie behandelt werden und dem Laborpersonal, das die Blutgerinnungstests durchführt;
 - Erinnerung, jegliche Nebenwirkungen an Ihren behandelnden Arzt zu melden.

Das Trainingsmaterial für Laborpersonal sollte folgende Elemente enthalten:

- Fachinformation
- Leitfaden für Laborpersonal
- Der Leitfaden für Laborpersonal sollte die folgenden wesentlichen Elemente enthalten:
 - Chemische Klasse, Wirkmechanismus, Pharmakodynamik und Indikation von Emicizumab
 - Informationen zur Interferenz von Emicizumab mit bestimmten Laborgerinnungstests, die während der Prophylaxe mit Emicizumab die Zuverlässigkeit beeinflussen und den zugrundeliegenden hämostatischen Zustand des Patienten nicht korrekt widerspiegeln. Warnhinweis, dass diese Tests nicht verwendet werden sollten, um die Aktivität von

Emicizumab zu beurteilen, die Dosis für eine Faktor-Ersatztherapie zu bestimmen oder den Faktor-VIII—Hemmkörpertiter zu messen;

- Informationen zu Assays und Methoden, die nicht von Emicizumab beeinflusst werden und verwendet werden können, um Koagulationsparameter während der Behandlung zu bewerten, mit spezifischer Beachtung des chromogenen Faktor-VIII-Aktivitäts-Tests;
- Auflistung der Labortests, die nicht von Emicizumab beeinflusst werden;
- Empfehlung, dass der Laborverantwortliche sich an den behandelnden Arzt wenden sollte, um abnormale Testergebnisse zu besprechen.

Der Patientenpass sollte die folgenden wesentlichen Elemente enthalten:

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Tabelle 3-23: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans (4)

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Thromboembolische Ereignisse (assoziiert mit Emicizumab und aPCC)	<p>Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Fachinformation Abschnitt 4.5: Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen • Fachinformation Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen • Packungsbeilage Abschnitt 2: Was sollten Sie vor der Anwendung von Hemlibra beachten? • Packungsbeilage Abschnitt 4: Welche Nebenwirkungen sind möglich? • Die Behandlung sollte von einem Arzt, der in der Behandlung von Hämophilie und/oder Blutungsstörungen erfahren ist, eingeleitet und überwacht werden. <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leitfaden für medizinisches Fachpersonal • Patientenpass • Leitfaden für Patienten/ Betreuungspersonen 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spezifische Fragebögen („guided questionnaires“) • Bewertung als Teil routinemäßiger PSUR/PBRER-Berichterstattung <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASS (Post-authorisation safety study) basierend auf dem EUHASS-Register (European Haemophilia Safety Surveillance) • PASS basierend auf dem PedNET (Pediatric Network)-Register • PASS basierend auf der multinationalen Registerstudie BO44691

<p>Thrombotische Mikroangiopathie (assoziiert mit Emicizumab und aPCC)</p>	<p>Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Fachinformation Abschnitt 4.5: Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen • Fachinformation Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen • Packungsbeilage Abschnitt 2: Was sollten Sie vor der Anwendung von Hemlibra beachten? • Packungsbeilage Abschnitt 4: Welche Nebenwirkungen sind möglich? • Die Behandlung sollte von einem Arzt, der in der Behandlung von Hämophilie und/oder Blutungsstörungen erfahren ist, eingeleitet und überwacht werden. <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leitfaden für medizinisches Fachpersonal • Patientenpass • Leitfaden für Patienten/ Betreuungspersonen 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spezifische Fragebögen („guided questionnaires“) • Bewertung als Teil routinemäßiger PSUR/PBRER-Berichterstattung <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASS (Post-authorisation safety study) basierend auf dem EUHASS-Register (European Haemophilia Safety Surveillance) • PASS basierend auf dem PedNET (Pediatric Network)-Register • PASS basierend auf der multinationalen Registerstudie BO44691
<p>Wirksamkeitsverlust aufgrund von Anti-Emicizumab-Antikörpern</p>	<p>Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Fachinformation Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen • Fachinformation Abschnitt 5.1: Pharmakodynamische Eigenschaften • Packungsbeilage Abschnitt 2: Was sollten Sie vor der Anwendung von Hemlibra beachten? • Packungsbeilage Abschnitt 4: Welche Nebenwirkungen sind möglich? <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine 	<p>Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung als Teil routinemäßiger PSUR/PBRER-Berichterstattung <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASS (Post-authorisation safety study) basierend auf dem EUHASS-Register (European Haemophilia Safety Surveillance) • PASS basierend auf dem PedNET (Pediatric Network)-Register • PASS basierend auf der multinationalen Registerstudie BO44691

Wichtige potenzielle Risiken		
<p>Lebensbedrohliche Blutungen aufgrund von Missinterpretationen der Standardgerinnungstests, die bei Patienten, die mit Emicizumab behandelt werden, nicht zuverlässig sind</p>	<p>Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Fachinformation Abschnitt 4.5: Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen • Packungsbeilage Abschnitt 2: Was sollten Sie vor der Anwendung von Hemlibra beachten? • Die Behandlung sollte von einem Arzt, der in der Behandlung von Hämophilie und/oder Blutungsstörungen erfahren ist, eingeleitet und überwacht werden. <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leitfaden für medizinisches Fachpersonal • Patientenpass • Leitfaden für Patienten/ Betreuungspersonen • Leitfaden für Laborpersonal 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine
<p>Anaphylaxie, anaphylaktoide und systemische Hypersensitivitätsreaktionen</p>	<p>Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.3: Gegenanzeigen • Fachinformation Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen • Packungsbeilage Abschnitt 2: Was sollten Sie vor der Anwendung von Hemlibra beachten? • Packungsbeilage Abschnitt 4: Welche Nebenwirkungen sind möglich? <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung als Teil routinemäßiger PSUR/PBRER-Berichterstattung <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASS (Post-authorisation safety study) basierend auf dem EUHASS-Register (European Haemophilia Safety Surveillance) • PASS basierend auf dem PedNET (Pediatric Network)-Register • PASS basierend auf der multinationalen Registerstudie BO44691

<p>Thromboembolische Ereignisse (nicht-assoziiert mit der gleichzeitigen Anwendung von aPCC)</p>	<p>Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine spezifischen Texte aus der Fachinformation Die Behandlung sollte von einem Arzt, der in der Behandlung von Hämophilie und/oder Blutungsstörungen erfahren ist, eingeleitet und überwacht werden. <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bewertung als Teil routinemäßiger PSUR/PBRER-Berichterstattung <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> PASS (Post-authorisation safety study) basierend auf dem EUHASS-Register (European Haemophilia Safety Surveillance) PASS basierend auf dem PedNET (Pediatric Network)-Register PASS basierend auf der multinationalen Registerstudie BO44691
Fehlende Informationen		
<p>Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen</p>	<p>Routinemäßige Risikominierungsmaßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung (Besondere Patientengruppen) <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bewertung als Teil routinemäßiger PSUR/PBRER-Berichterstattung <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> PASS basierend auf dem PedNET (Pediatric Network)-Register

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgende Dokumente zugrunde: Aktuelle Fachinformation (1), Anhang I und II der (deutschen) Produktinformation (3), der EPAR (2) und der Risk-Management-Plan (EU-RMP) (4).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Roche. Fachinformation Hemlibra®: Stand: Januar 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021961> [aufgerufen am: 13.02.2023].
2. EMA. European Public Assessment Report (EPAR): Hemlibra, emicizumab; 2023.
3. Roche. European Public Assessment Report (EPAR): Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels), Hemlibra/Emicizumab; 2023.
4. Roche Pharma AG. EU Risk Management Plan for Hemlibra® (Emicizumab): RMP Version number: 4.7. Data lock point: 30 October 2021; 2022.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
-	Entfällt	-	-

Gemäß aktuell gültiger Fachinformation sind für die Anwendung des Arzneimittels keine zusätzlichen ärztlichen Leistungen erforderlich, die eine Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes notwendig machen (1).

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Januar 2023

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Roche. Fachinformation Hemlibra®: Stand: Januar 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021961> [aufgerufen am: 13.02.2023].