

# Emicizumab (Hämophilie A)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the 11th, 12th, and 13th segments from the left.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A23-10

Version: 1.0

Stand: 26.05.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1564

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Emicizumab (Hämophilie A) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

22.02.2023

## **Interne Projektnummer**

A23-10

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Helmut Ostermann, LMU Klinikum, München

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Tobias Becker und Dragana Mitrovic.

Das IQWiG dankt den Betroffenen für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Die Betroffenen waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Teresa Labahn
- Erika Baumbach
- Marco Knelangen
- Stefan Kobza
- Petra Kohlepp
- Katrin Nink
- Anke Schulz
- Kathrin Wohlhöfner

### **Schlagwörter**

Emicizumab, Hämophilie A, Nutzenbewertung

### **Keywords**

Emicizumab, Hemophilia A, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	
<b>Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1    Zugelassenes Anwendungsgebiet .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2    Verlauf des Projekts.....</b>	<b>1</b>
<b>1.3    Verfahren der frühen Nutzenbewertung .....</b>	<b>2</b>
<b>1.4    Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	
<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) .....</b>	<b>4</b>
<b>Teil I: Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.1</b>
<b>Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....</b>	<b>II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Emicizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit mittelschwerer Erkrankung (Faktor-VIII  $\geq 1\%$  und  $\leq 5\%$ ) mit schwerem Blutungsphänotyp. Emicizumab kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Emicizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 22.02.2023 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Ostermann, Helmut	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer

Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
I Tabellenverzeichnis .....	I.3
I Abkürzungsverzeichnis .....	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.7
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....	I.8
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	I.10
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.11
I 6 Literatur .....	I.12
I Anhang A Suchstrategien.....	I.13
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	I.14

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Emicizumab .....	I.5
Tabelle 3: Emicizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.6
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Emicizumab .....	I.7
Tabelle 5: Emicizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.11

## I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Emicizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 22.02.2023 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit mittelschwerer Erkrankung (Faktor-VIII  $\geq 1\%$  und  $\leq 5\%$ ) mit schwerem Blutungsphänotyp.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Emicizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit mittelschwerer Erkrankung (Faktor-VIII $\geq 1\%$ und $\leq 5\%$ ) mit schwerem Blutungsphänotyp <sup>b</sup>	plasmatische oder rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate, eingesetzt als Routineprophylaxe
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor-VIII substituionspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen festgelegt.

### Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie (RCT) von Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Unter den weiteren Untersuchungen identifiziert der pU für Emicizumab die 1-armige Studie HAVEN 6

(BO41423) und zieht diese zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Die Studie HAVEN 6 ist zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet, da sie als 1-armige Studie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Darüber hinaus führt der pU keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch.

### Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Emicizumab.

Tabelle 3: Emicizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit mittelschwerer Erkrankung (Faktor-VIII $\geq 1\%$ und $\leq 5\%$ ) mit schwerem Blutungsphänotyp <sup>b</sup>	plasmatische oder rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate, eingesetzt als Routineprophylaxe	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b. Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor-VIII substituionspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt.  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit mittelschwerer Erkrankung (Faktor-VIII  $\geq 1\%$  und  $\leq 5\%$ ) mit schwerem Blutungsphänotyp.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Emicizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit mittelschwerer Erkrankung (Faktor-VIII $\geq 1\%$ und $\leq 5\%$ ) mit schwerem Blutungsphänotyp <sup>b</sup>	plasmatische oder rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate, eingesetzt als Routineprophylaxe
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor-VIII substituierungspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen festgelegt. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Emicizumab (Stand zum 25.01.2023)
- bibliografische Recherche zu Emicizumab (letzte Suche am 02.01.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Emicizumab (letzte Suche am 27.12.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Emicizumab (letzte Suche am 10.01.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Emicizumab (letzte Suche am 02.03.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

#### Direkter Vergleich

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie (RCT) von Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

#### Weitere Untersuchungen

Da der pU keine Studien für einen direkten Vergleich identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit Emicizumab durch. Dabei identifiziert er die Studie HAVEN 6 (BO41423) [2] und zieht diese für die Ableitung des Zusatznutzens heran.

Die Studie HAVEN 6 ist eine 1-armige Studie, in die Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen mit leichter (Faktor-VIII-Restaktivität  $> 5\%$  und  $< 40\%$ ) oder mittelschwerer (Faktor-VIII-Restaktivität  $\geq 1\%$  und  $\leq 5\%$ ) hereditärer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper eingeschlossen wurden, für die nach Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüfarztes eine Prophylaxe angezeigt ist. Gemäß Case Report Form der Studie HAVEN 6 konnte dabei aus folgenden Gründen ausgewählt werden (Mehrfachnennungen möglich): häufige Blutungen in der Krankheitsgeschichte; häufige Gelenkblutungen in der Krankheitsgeschichte; schwere Blutungen in der Krankheitsgeschichte (z. B. intrakranielle Blutungen); körperlich aktiver Lebensstil, Prävention traumatischer Blutungen; Andere. Häufige Blutungen in der Krankheitsgeschichte (57 %) und häufige Gelenkblutungen in der Krankheitsgeschichte (44 %) waren in der Studie HAVEN 6 die am häufigsten angegebenen Gründe, warum eine Prophylaxe angezeigt ist.

Mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten erhielt bereits vor Einschluss in die Studie eine Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten. Die Behandlung in der Studie umfasste die Routineprophylaxe mit Emicizumab als Initialdosis von 3 mg/kg pro Woche in den ersten 4 Wochen und ab Woche 5 als Erhaltungsdosis von entweder 1,5 mg/kg 1-mal pro Woche, 3 mg/kg alle zwei Wochen oder 6 mg/kg alle vier Wochen. Die geplante Behandlungsdauer betrug mindestens 52 Wochen. Primärer Endpunkt der Studie waren die behandelten Blutungen, operationalisiert als annualisierte Blutungsrate. In seinem Dossier legt der pU Auswertungen für die Teilpopulation der Studie HAVEN 6 mit mittelschwerer Hämophilie A vor.

Die Studie HAVEN 6 ist zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet, da sie als 1-armige Studie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Darüber hinaus gibt der pU an, dass im zu bewertenden Anwendungsgebiet keine Daten einer Routineprophylaxe mit Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten vorlägen und somit kein direkter oder indirekter Vergleich möglich sei. Eine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU allerdings nicht durch. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für die weiteren Untersuchungen wurde verzichtet.

#### **I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit mittelschwerer Erkrankung (Faktor-VIII  $\geq 1\%$  und  $\leq 5\%$ ) mit schwerem Blutungsphänotyp liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Emicizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit mittelschwerer Erkrankung (Faktor-VIII $\geq 1$ % und $\leq 5$ %) mit schwerem Blutungsphänotyp <sup>b</sup>	plasmatische oder rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate, eingesetzt als Routineprophylaxe	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor-VIII substituionspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Emicizumab einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Negrier C, Mahlangu J, Lehle M et al. Emicizumab in people with moderate or mild haemophilia A (HAVEN 6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 3 study. Lancet Haematol 2023; 10(3): e168-e177. [https://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(22\)00377-5](https://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00377-5).

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
emicizumab OR ACE-910

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
emicizumab* OR ACE-910 OR ACE910 OR (ACE 910)

#### 3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
emicizumab OR ACE-910 OR ACE910 OR ACE 910

## **I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

### **„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®)).*

*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.*

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

*Wenn Patienten unter Prophylaxe mit Hemlibra zusätzlich aPCC (FEIBA NF) einnehmen, sollten sie auf die Entwicklung einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) hin überwacht werden. Vorsicht ist geboten, wenn Patienten mit hohem Risiko für eine TMA behandelt werden. Wenn Patienten unter Prophylaxe mit Hemlibra zusätzlich aPCC (FEIBA NF) erhalten, sollten sie auf die Entwicklung einer Thromboembolie (TE) hin überwacht werden. Die Behandlung mit Bypassing-Präparaten sollte am Tag vor dem Beginn der Therapie mit Hemlibra beendet werden. In der Fachinformation sind spezifische Informationen zum Umgang mit TMA und TE, zur Anwendung von Bypassing-Präparaten und zum Einfluss von Emicizumab auf Gerinnungstests enthalten.*

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

Die klinische Erfahrung weist auf eine Wechselwirkung zwischen Emicizumab und aPCC hin. 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. Bei der Anwendung systemischer Antifibrinolytika in Kombination mit aPCC (FEIBA NF) oder rFVIIa muss bei Patienten, die Emicizumab erhalten, die Möglichkeit des Auftretens thrombotischer Ereignisse in Betracht gezogen werden.

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

Frauen, die schwanger werden können und Hemlibra erhalten, müssen während und mindestens 6 Monate nach Abschluss der Therapie mit Hemlibra eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Hemlibra sollte während der Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter das mögliche Risiko für den Fötus überwiegt.

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Nicht einfrieren. Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. 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. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel, sobald es von der Durchstechflasche in die Spritze überführt wurde, unverzüglich angewendet werden.

### **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

- Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal
- Schulungsmaterial für Patienten/Betreuungspersonen (Patientenpass und Trainingsmaterial für Patienten/Betreuungspersonen)
- Schulungsmaterial für Laborpersonal“

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.9
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.11
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.12
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.17</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.22</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.23</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.12
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.17

## II      **Abbildungsverzeichnis**

### **Seite**

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der GKV-  
Zielpopulation ..... II.7

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DHR	Deutsches Hämophileregister
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IE	Internationale Einheit
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Hämophilie A stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU in Modul 3 A (Abschnitt 3.2.3) korrekt gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation [1]. Demnach wird Emicizumab zur Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, Faktor-VIII  $\geq 1\%$  und  $\leq 5\%$ ) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper und mit schwerem Blutungsphänotyp angewendet.

Der pU geht bei der Herleitung der Zielpopulation davon aus, dass Hämophilie A nahezu ausschließlich Männer betrifft.

In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis von Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation um Faktor-VIII-substitutionspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt.

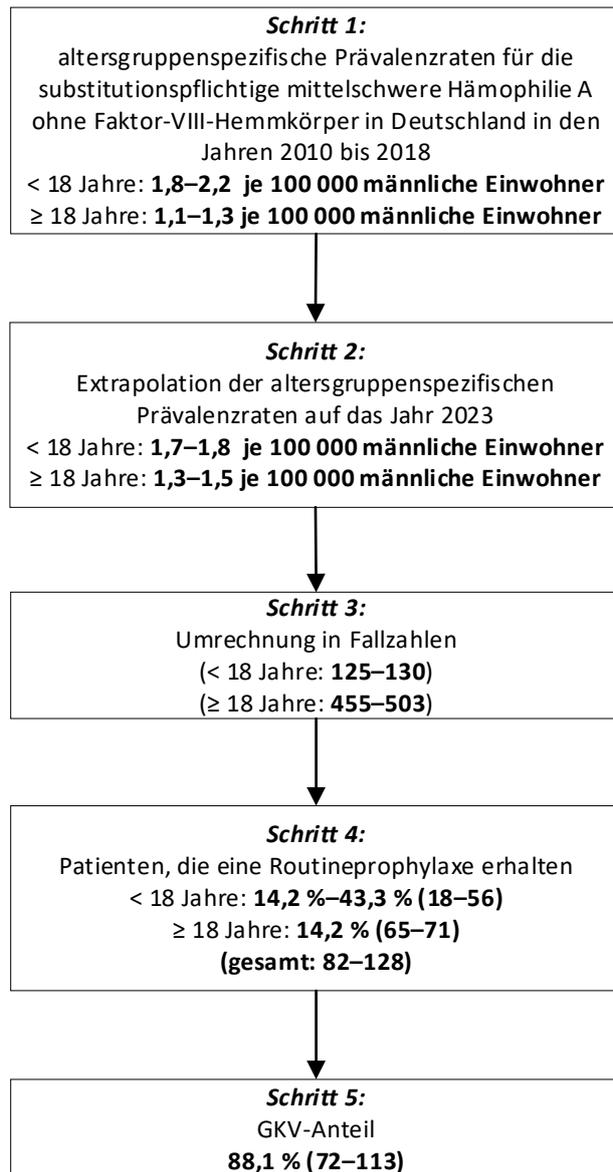
### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU ergibt sich ein therapeutischer Bedarf u. a. aus folgenden Aspekten: Das Therapieziel einer Verhinderung von Blutungen könne bei Patienten und ggf. Patientinnen mit mittelschwerer Hämophilie A mit gegenwärtig zur Verfügung stehenden Faktor-VIII-basierten Therapieoptionen nicht immer erreicht werden. Zudem stellten die Bildung von Faktor-VIII-Hemmkörpern sowie herstellungsbedingte Infektionen Komplikationen bei der Anwendung von Faktor-VIII-Präparaten dar.

### **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU berücksichtigt in seiner Herleitung nur die männliche Bevölkerung. Dementsprechend schätzt der pU die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

### **Schritt 1: altersgruppenspezifische Prävalenzraten für die substitutionspflichtige mittelschwere Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper in Deutschland in den Jahren 2010 bis 2018**

Der pU gibt an, als Ausgangsbasis seiner Berechnung Angaben aus dem Deutschen Hämophileregister (DHR) zur Anzahl substitutionspflichtiger Patienten und ggf. Patientinnen mit mittelschwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper für die Jahre 2010 bis 2018 [2] mit Datenstand Oktober 2022 verwendet zu haben.

Anhand der Angaben des Statistischen Bundesamtes zur altersgruppenspezifischen Anzahl der männlichen Einwohner in Deutschland für die Jahre 2010 bis 2018 [3] ermittelt der pU anschließend für die jeweiligen Jahre für die Altersgruppe < 18 Jahre sowie  $\geq 18$  Jahre die Prävalenzraten der substitutionspflichtigen mittelschweren Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper. Laut pU schwanken die Prävalenzraten für die Jahre 2010 bis 2018 zwischen 1,8 und 2,2 je 100 000 männliche Einwohner für Patienten < 18 Jahren und 1,1 bis 1,3 je 100 000 männliche Einwohner für Patienten  $\geq 18$  Jahre.

### **Schritt 2: Extrapolation der altersgruppenspezifischen Prävalenzraten auf das Jahr 2023**

Der pU ermittelt die Prävalenzraten für Patienten mit substitutionspflichtiger mittelschwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper für das Jahr 2023 anhand zweier regressionsanalytischer Verfahren.

Den Angaben des pU zufolge extrapoliert er die Prävalenzraten zum einen – der Vorgehensweise des Robert Koch-Instituts (RKI) [4] und des US-amerikanischen Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program [5] entsprechend – anhand der Joinpoint-Methode. Dabei wurden dem pU zufolge die altersgruppenspezifischen Glättungsparameter bzw. mittleren jährlichen prozentualen Veränderungen (laut pU seit der letzten Trendänderung:  $-1,1\%$  für Patienten < 18 Jahre und  $1,8\%$  für Patienten  $\geq 18$  Jahre) mit den zuletzt verfügbaren Prävalenzraten (je 100 000 männliche Einwohner) des Jahres 2018 multipliziert und zu diesen aufaddiert, um die Werte des Jahres 2019 und – darauf basierend – der Folgejahre zu bestimmen. Als Ergebnis gibt der pU für die Altersgruppe < 18 Jahre eine Prävalenzrate von 1,7 je 100 000 männliche Einwohner sowie für die Altersgruppe  $\geq 18$  Jahre eine Prävalenzrate von 1,5 je 100 000 männliche Einwohner im Jahr 2023 an.

Zum anderen extrapoliert der pU mithilfe einer einfachen linearen Regressionsanalyse die Prävalenzraten je 100 000 männliche Einwohner der Jahre 2010 bis 2018 und prognostiziert für das Jahr 2023 eine Prävalenzrate von 1,8 je 100 000 männliche Einwohner für die Altersgruppe < 18 Jahre und eine Prävalenzrate von 1,3 je 100 000 männliche Einwohner für die Altersgruppe  $\geq 18$  Jahre.

### **Schritt 3: Umrechnung in Fallzahlen**

Für die Umrechnung in Fallzahlen multipliziert der pU die in Schritt 2 ermittelten altersgruppenspezifischen Prävalenzraten (Spannen aus den Ergebnissen beider regressionsanalytischer Verfahren) mit den entsprechenden prognostizierten Anzahlen männlicher Personen gemäß der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G2L2W2 – moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung) [6]. Dadurch ermittelt der pU für das Jahr 2023 für die Altersgruppe < 18 Jahre 125 (Joinpoint-Methode) bis 130 (einfache lineare Regression) Patienten sowie für die Altersgruppe  $\geq 18$  Jahre 455 (einfache lineare Regression) bis 503

(Joinpoint-Methode) Patienten mit substitutionspflichtiger mittelschwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper in Deutschland.

#### **Schritt 4: Patienten, die eine Routineprophylaxe erhalten**

Der pU operationalisiert einen schweren Blutungsphänotyp über den Erhalt einer Routineprophylaxe.

Dem pU zufolge zieht er zunächst Angaben des DHR zu Einzel- und Sammelmeldungen der Patienten und ggf. Patientinnen mit substitutionspflichtiger mittelschwerer Hämophilie A aus den Jahren 2019 und 2020 heran [2]. Anteilswerte für Patienten mit Routineprophylaxe ermittelt der pU dadurch, dass er seinen Angaben nach zunächst dem DHR für alle Altersgruppen übergreifend die Anzahl der Patienten und ggf. Patientinnen mit Routineprophylaxe entnimmt, die in den Einzelmeldungen berichtet wurden. Diese Angabe bezieht er dann zum einen wiederum übergreifend für alle Altersgruppen auf alle Einzelmeldungen und zum anderen auf alle Meldungen (Summe aus Sammel- und Einzelmeldungen). Als Ergebnis gibt er für das Jahr 2019 Anteilswerte von 12,5 % (an allen Meldungen) und 41,9 % (an allen Einzelmeldungen) sowie für das Jahr 2020 15,6 % (an allen Meldungen) und 44,4 % (an allen Einzelmeldungen) an.

Anschließend berechnet der pU einen – anhand der Anzahlen der Patienten und ggf. Patientinnen mit Routineprophylaxe gemäß Einzelmeldungen in den entsprechenden Jahren gewichteten – Mittelwert der ermittelten Anteilswerte aus den Jahren 2019 und 2020. Er gibt somit eine Spanne von 14,2 % (an allen Meldungen) bis 43,3 % (an allen Einzelmeldungen) an.

Diese Spanne multipliziert der pU mit der Anzahl der Patienten in der Altersgruppe < 18 Jahre aus Schritt 3. Die Anzahl der Patienten in der Altersgruppe ≥ 18 Jahre hingegen multipliziert der pU lediglich mit der unteren Grenze (14,2 %) der Spanne der Anteilswerte. Der pU summiert die resultierenden Patientenzahlen der jeweiligen Altersgruppe (< 18 Jahre: 18 bis 56 Patienten; ≥ 18 Jahre: 65 bis 71 Patienten) und gibt somit eine Spanne von 82 bis 128 Patienten mit substitutionspflichtiger mittelschwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper an, die eine Routineprophylaxe erhalten.

#### **Schritt 5: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Patienten von 88,1 % ermittelt der pU eine Anzahl von 72 bis 113 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch und methodisch nur teilweise nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU ausgewiesene Spanne unterschätzt. Auf maßgebliche Gründe für diese Bewertung sowie weitere Aspekte wird im Folgenden näher eingegangen.

### **Zu den Schritten 2 und 3: Prävalenzraten und Fallzahlen im Jahr 2023**

Der pU liefert zu seinem epidemiologischen Modell keine Quelle, anhand derer alle Rechenschritte nachvollziehbar wären, sondern lediglich eine Ausgabe von Ergebnissen [2]. Auf dieser Basis sowie anhand der Ausführungen des pU in Modul 3 A kann das rechnerische Vorgehen des pU zur Extrapolation anhand der Joinpoint-Methode nicht vollständig nachvollzogen werden. Es liegt jedoch im Abgleich der vom pU berechneten Fallzahlen aus Schritt 3 mit den laut pU vom DHR gelieferten Fallzahlen (Summe der Sammel- und Einzelmeldungen) der Jahre 2019 und 2020 [2] keine maßgebliche Abweichung vor.

### **Zu Schritt 4: Patienten, die eine Routineprophylaxe erhalten**

Es ist grundsätzlich nachvollziehbar, dass der pU bei Patienten mit schwerem Blutungsphänotyp von einem Erhalt einer Routineprophylaxe ausgeht. Es ist allerdings unklar, inwieweit auch Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A ohne schweren Blutungsphänotyp eine Routineprophylaxe erhalten. Diese wurden durch das Vorgehen des pU gegebenenfalls mit in der Zielpopulation erfasst, obwohl sie nicht vom Anwendungsgebiet von Emicizumab umfasst sind.

Für die obere Grenze des Anteilswerts (43,3 %) geht der pU einerseits davon aus, dass sich der Anteilswert auf mindestens alle Einzelmeldungen bezieht. Andererseits gibt der pU auch an, dass die Datensätze der Einzelmeldungen unvollständig seien. Demnach ist unklar, inwieweit Patienten und ggf. Patientinnen wegen eines unvollständigen Datensatzes als Patienten und ggf. Patientinnen ohne Prophylaxebehandlung gezählt wurden, obwohl sie eine erhalten haben. Darüber hinaus impliziert das Vorgehen des pU zur unteren Grenze des Anteilswerts (14,2 %) die Annahme, dass unter den erfassten Sammelmeldungen keine Patientin bzw. kein Patient eine Prophylaxe erhalten hat. Der pU liefert keine Begründung für diese extreme Annahme. In der vorliegenden Bewertung wird davon ausgegangen, dass dieses Vorgehen eine Unterschätzung nach sich zieht und die Annahme einer Gleichverteilung bei Einzel- und Sammelmeldungen zu einer geeigneteren Schätzung der Patientenzahlen führen würde.

Ein weiterer unterschätzender Aspekt ergibt sich durch das fehlerhafte rechnerische Vorgehen des pU, auf die Altersgruppe  $\geq 18$  Jahre ausschließlich die untere Grenze des Anteilswerts (14,2 %) für den Erhalt einer Routineprophylaxe anzuwenden. Wird stattdessen auch die obere Grenze (43,3 %) berücksichtigt, so ergibt sich eine deutlich höhere obere Grenze der Patientenzahl für diese Altersgruppe (218; eigene Berechnung).

Es wird aus den oben genannten Gründen insgesamt davon ausgegangen, dass die vom pU ausgewiesene Spanne eine Unterschätzung darstellt. Wird – abweichend vom Vorgehen des pU – in Schritt 4 unter der Annahme der Gleichverteilung der Patienten und ggf. Patientinnen mit Routineprophylaxe bei Einzel- und Sammelmeldungen ausschließlich der Anteilswert 43,3 % veranschlagt, so ergibt dies in Schritt 4 eine Anzahl von 251 bis 274 Patienten sowie in

Schritt 5 für die GKV-Zielpopulation eine Anzahl von 221 bis 241 Patienten (eigene Berechnungen). Dabei ist zu beachten, dass diese Schätzung – wegen des möglichen Einschlusses eines Anteils an Patienten ohne schweren Blutungsphänotyp sowie eines möglichen Ausschlusses eines Anteils an Patienten und ggf. Patientinnen mit Prophylaxebehandlung (siehe oben) – mit Unsicherheit behaftet ist.

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU führt die in den Schritten 1 bis 4 beschriebene Herleitung anhand der Angaben aus dem DHR und Angaben des Statistischen Bundesamtes [2] bis zum Jahr 2028 fort [2,3,6]. Laut pU ergibt sich dadurch bis zum Jahr 2028 eine leichte Steigerung auf eine altersübergreifende Spanne von 86 bis 131 Patienten in der Zielpopulation vor Veranschlagung eines GKV-Anteils. Dabei sind die Ausführungen in Abschnitt II 1.3.2 zu beachten.

## II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>b</sup>	Kommentar
Emicizumab	Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit mittelschwerer Erkrankung (Faktor VIII $\geq 1\%$ und $\leq 5\%$ ) mit schwerem Blutungsphänotyp, für die eine Routineprophylaxe infrage kommt <sup>a</sup>	72–113	<p>Die Angabe ist insgesamt unterschätzt. Maßgebliche Gründe für diese Bewertung sind</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ die implizite Annahme des pU, dass unter den erfassten Sammelmeldungen keine Patientin bzw. kein Patient eine Prophylaxe erhalten hat und</li> <li>▪ die fehlende Berücksichtigung der oberen Grenze des Anteilswerts zur Prophylaxebehandlung für einen Teil der Patientengruppe.</li> </ul> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte stellt eine Anzahl von 221 bis 241 Patienten (eigene Berechnungen) in der GKV-Zielpopulation eine geeignetere Schätzung dar.</p>
<p>a. Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor-VIII-substitutionspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt.</p> <p>b. Die Angabe des pU bezieht sich nur auf die männliche Bevölkerung.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

## II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

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

Der pU stellt in Übereinstimmung hierzu die Jahrestherapiekosten für die rekombinanten Faktor-VIII-Wirkstoffe Damoctocog alfa pegol [7], Efmoroctocog alfa [8], Lonoctocog alfa [9], Moroctocog alfa [10], Octocog alfa (an den Beispielen Kovaltry [11] und Advate [12]), Rurioctocog alfa pegol [13], Simoctocog alfa [14], Turoctocog alfa [15], Turoctocog alfa pegol [16] und für humanplasmatische Faktor-VIII-Präparate (am Beispiel Fanhdi [17]) dar.

Für die Wirkstoffe Moroctocog alfa, Octocog alfa, Simoctocog alfa, Turoctocog alfa und das Präparat Fanhdi sind den jeweiligen Fachinformationen [10-12,14,15,17] keine Dosierungsangaben für das vorliegende Anwendungsgebiet zu entnehmen. Der pU legt die Dosierungsangaben und somit die Behandlungsdauer und den Verbrauch für die Langzeitprophylaxe für Patienten mit schwerer Hämophilie A gemäß den jeweiligen Fachinformationen [10-12,14,15,17] zugrunde. Dies ist nachvollziehbar. Für die vorliegende Bewertung erfolgte am 20.04.2023 eine Anfrage beim Paul-Ehrlich-Institut (PEI), das am 10.05.2023 mitteilte, dass die Zulassung von Faktor-VIII-Konzentraten (sowohl für die aus Blutplasma gewonnenen als auch die rekombinant hergestellten) nicht auf die Routineprophylaxe bei Patienten mit schwerer Hämophilie A beschränkt ist und gemäß den Empfehlungen der Querschnitts-Leitlinien der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten die Dauertherapie bei Patienten mit mittelschwerer Hämophilie in gleicher Dosierung erfolgen soll wie bei schwerer Hämophilie.

Der pU liefert auf Basis der jeweiligen Fachinformation Angaben für bis zu 4 verschiedene Altersgruppen (unter 6 Jahre, 6 bis unter 12 Jahre, 12 bis unter 18 Jahre und Erwachsene).

### II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Emicizumab sowie den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen weitgehend den Fachinformationen [1,7-17]. Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

Für eine Prophylaxe mit Lonoctocog alfa veranschlagt der pU die Anzahl der Behandlungstage zur empfohlenen Anfangsdosierung. Laut Fachinformation kann die Dosierung je nach dem Ansprechen der Patientin bzw. des Patienten angepasst werden [9].

Für eine Langzeitprophylaxe mit Turoctocog alfa bestehen laut Fachinformation [15] für Erwachsene und Jugendliche (> 12 Jahre) weitere Dosierungsschemata (40 bis 60 Internationale Einheiten [IE] pro kg Körpergewicht jeden 3. Tag oder 2-mal wöchentlich). Für die Spanne der Jahrestherapiekosten ergeben sich durch die Berücksichtigung dieser Dosierungsschemata nach eigener Berechnung jedoch für die oben angegebenen Altersgruppen keine Veränderungen.

Der pU weist allgemein darauf hin, dass bei jüngeren Patienten und ggf. Patientinnen patientenindividuell höhere Dosierungen oder kürzere Dosierungsintervalle erforderlich sein können.

Sofern sich keine ganzzahlige Anzahl der Behandlungstage ergibt, rundet der pU auf ganze Zahlen. Bei Berechnung der Anzahl der Behandlungstage auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich eine entsprechend teilweise abweichende Anzahl der Behandlungstage pro Jahr.

## **II 2.2 Verbrauch**

Gemäß den Fachinformationen von Emicizumab [1] und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie [1,7-17] richtet sich die jeweilige Dosierung nach dem Körpergewicht der Patientin bzw. des Patienten. Angaben zum Körpergewicht gewinnt der pU aus dem Mikrozensus 2017 des Statistischen Bundesamtes [18]. Der pU berechnet ein durchschnittliches Körpergewicht für die männliche Bevölkerung pro Altersgruppe (unter 6 Jahre: 15,1 kg, 6 bis unter 12 Jahre: 32,7 kg, 12 bis unter 18 Jahre: 61,8 kg und Erwachsene: 84,5 kg). Derselben Quelle ist jedoch ein durchschnittliches Körpergewicht von 85,0 kg für männliche Erwachsene zu entnehmen. Aufgrund des zu berücksichtigenden Verwurfs hat diese Abweichung jedoch nur geringe Auswirkungen auf den benötigten Packungsverbrauch.

Der pU berechnet den Verbrauch pro Behandlung und Patient einschließlich Verwurf größtenteils korrekt. Abweichungen werden im Folgenden beschrieben.

Für Emicizumab setzt der pU für den Behandlungsmodus von 6 mg pro kg Körpergewicht alle 4 Wochen für Kinder unter 6 Jahre einen zu geringen Verbrauch an.

Für Damoctocog alfa pegol berücksichtigt der pU für den Behandlungsmodus 45 IE pro kg Körpergewicht alle 5 Tage für Erwachsene nicht die wirtschaftlichste Stückelung. Dies hat jedoch für die Gesamtspanne der Arzneimittelkosten unter Berücksichtigung der weiteren Behandlungsmodi (60 IE pro kg Körpergewicht alle 5 bzw. 7 Tage sowie 30 bis 40 IE pro kg Körpergewicht 2-mal wöchentlich) keine Konsequenzen.

Für Efmoroctocog alfa gibt der pU für Erwachsene als obere Grenze einen Verbrauch von 5500 IE pro Injektion an. Unter Berücksichtigung eines durchschnittlichen Körpergewichts von

85,0 kg statt 84,5 kg liegt die obere Grenze des Verbrauchs jedoch bei 5750 IE pro Gabe und somit auch entsprechend höher pro Jahr. Darüber hinaus gibt der pU für die Altersgruppe 6 bis unter 12 Jahre in der unteren Grenze korrekterweise einen Verbrauch von 1000 IE an, legt dann jedoch den Berechnungen der Jahrestherapiekosten einen Verbrauch von 750 IE zugrunde.

Für Turoctocog alfa gibt der pU für die Altersgruppen 6 bis unter 12 Jahre, 12 bis unter 18 Jahre sowie für Erwachsene einen zu hohen Verbrauch für die Obergrenzen an.

Für Turoctocog alfa pegol berücksichtigt der pU für Erwachsene nicht die wirtschaftlichste Stückelung.

Für das Präparat Fanhdi berücksichtigt der pU für Erwachsene bei der unteren Grenze nicht die wirtschaftlichste Stückelung.

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Der pU gibt als Datum der Abfrage in der Lauer-Taxe den 01.01.2023 an. Zu diesem Zeitpunkt betrug der Apothekenrabatt noch 1,77 €. Der pU veranschlagt stattdessen 2,00 €. Dieser Apothekenrabatt gilt seit dem 01.02.2023. Die vom pU angegebenen Kosten von Emicizumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie stimmen mit dem letztgenannten Stand der Lauer-Taxe überein.

Der pU liefert für die humanplasmatischen Faktor-VIII-Präparate die Kosten für das Präparat Fanhdi [17]. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar, zu deren Kosten der pU keine Angaben macht.

### **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU setzt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, da laut pU für die Inanspruchnahme dieser Leistungen kein regelhafter Unterschied zwischen Emicizumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht.

### **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Emicizumab und für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie enthalten ausschließlich Arzneimittelkosten.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Der pU ermittelt für Emicizumab Arzneimittelkosten pro Patient in Höhe von

- 68 797,69 € bis 92 694,16 € (Alter unter 6 Jahre),

- 158 599,48 € bis 182 496,60 € (Alter ab 6 bis unter 12 Jahre),
- 283 523,37 € bis 317 198,96 € (Alter ab 12 bis unter 18 Jahre) sowie
- 384 551,18 € bis 409 893,12 € (Erwachsene).

Für die Altersgruppe unter 6 Jahre unterschätzt der pU aufgrund des von ihm zu niedrig veranschlagten Verbrauchs die Arzneimittelkosten pro Patient in der unteren Grenze. Die weiteren Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Emicizumab sind pro Patient plausibel.

Für Efmoroctocog alfa ergeben sich bei Veranschlagung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 85,0 kg für Erwachsene höhere Arzneimittelkosten pro Patient für die obere Grenze. Des Weiteren ist die vom pU angegebene untere Grenze der Arzneimittelkosten pro Patient für die Altersgruppe 6 bis unter 12 Jahre unterschätzt, da er hierfür – entgegen seinen Angaben zum Verbrauch – 750 statt 1000 IE pro Gabe veranschlagt.

Für Moroctocog alfa entsprechen die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten pro Jahr für die Altersgruppe unter 6 Jahre nicht seinen Angaben zu Behandlungsdauer, Verbrauch und Kosten pro Packung, sondern sie stellen eine Unterschätzung dar.

Für Turoctocog alfa überschätzt der pU die Obergrenzen der Arzneimittelkosten für die Altersgruppen 6 bis unter 12 Jahre, 12 bis unter 18 Jahre sowie für Erwachsene.

Für Turoctocog alfa pegol und für das Präparat Fanhdi überschätzt der pU die Arzneimittelkosten pro Patient für die Erwachsenen (betrifft bei Fanhdi ausschließlich die Untergrenze), da wirtschaftlichere Stückelungen verfügbar sind.

Die übrigen Angaben zu den Arzneimittelkosten für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind pro Patient plausibel.

Der pU setzt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, da laut pU für die Inanspruchnahme dieser Leistungen kein regelhafter Unterschied zwischen Emicizumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>b</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>b</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxen) in € <sup>b</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>c</sup>	Kommentar <sup>d</sup>
Emicizumab	Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit mittelschwerer Erkrankung (Faktor VIII $\geq 1\%$ und $\leq 5\%$ ) mit schwerem Blutungsphänotyp, für die eine Routineprophylaxe infrage kommt <sup>e</sup> , davon					Für die Altersgruppe unter 6 Jahre unterschätzt der pU die Arzneimittelkosten in der unteren Grenze. Die weiteren Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel.
	Alter unter 6 Jahre	68 797,69– 92 694,16	0	0	68 797,69– 92 694,16	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre	158 599,48– 182 496,60	0	0	158 599,48– 182 496,60	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	283 523,37– 317 198,96	0	0	283 523,37– 317 198,96	
	Erwachsene	384 551,18– 409 893,12	0	0	384 551,18– 409 893,12	
<b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Damoctocog alfa pegol	Alter 12 bis unter 18 Jahre	136 501,04– 191 626,46	0	0	136 501,04– 191 626,46	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel.
	Erwachsene	190 987,68– 268 117,32	0	0	190 987,68– 268 117,32	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>b</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>b</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxen) in € <sup>b</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>c</sup>	Kommentar <sup>d</sup>
Efmoroctocog alfa	Alter unter 6 Jahre	22 839,51– 75 204,46	0	0	22 839,51– 75 204,46	Es ergeben sich für Erwachsene höhere Arzneimittelkosten für die obere Grenze. Die vom pU angegebene untere Grenze der Arzneimittelkosten für die Altersgruppe 6 bis unter 12 Jahre ist unterschätzt. Die übrigen Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel.
	Alter 6 bis unter 12 Jahre	33 919,45– 168 930,96	0	0	33 919,45– 168 930,96	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	78 918,84– 313 308,20	0	0	78 918,84– 313 308,20	
	Erwachsene	101 081,64– 409 388,08	0	0	101 081,64– 409 388,08	
Lonoctocog alfa	Alter unter 6 Jahre	37 635,52– 111 455,76	0	0	37 635,52– 111 455,76	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind bei Veranschlagung der Anfangsdosierung plausibel.
	Alter 6 bis unter 12 Jahre	74 303,84– 195 410,28	0	0	74 303,84– 195 410,28	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	93 603,12– 356 514,60	0	0	93 603,12– 356 514,60	
	Erwachsene	130 273,52– 467 970,36	0	0	130 273,52– 467 970,36	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>b</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>b</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxen) in € <sup>b</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>c</sup>	Kommentar <sup>d</sup>
Moroctocog alfa	Alter unter 6 Jahre	22 839,51– 75 204,46	0	0	22 839,51– 75 204,46	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für die Altersgruppe unter 6 Jahre sind unterschätzt. Die übrigen Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel.
	Alter 6 bis unter 12 Jahre	85 237,74– 252 316,74	0	0	85 237,74– 252 316,74	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	140 552,54– 415 545,42	0	0	140 552,54– 415 545,42	
	Erwachsene	197 000,72– 575 895,51	0	0	197 000,72– 575 895,51	
Octocog alfa (Advate)	Alter unter 6 Jahre	76 039,08– 200 840,64	0	0	76 039,08– 200 840,64	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel.
	Alter 6 bis unter 12 Jahre	89 767,60– 263 823,78	0	0	89 767,60– 263 823,78	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	148 101,90– 437 574,96	0	0	148 101,90– 437 574,96	
	Erwachsene	206 183,66– 606 672,45	0	0	206 183,66– 606 672,45	
Octocog alfa (Kovaltry)	Alter unter 6 Jahre	47 473,92– 165 377,10	0	0	47 473,92– 165 377,10	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel.
	Alter 6 bis unter 12 Jahre	71 695,52– 291 533,64	0	0	71 695,52– 291 533,64	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	118 206,40– 349 530,48	0	0	118 206,40– 349 530,48	
	Erwachsene	165 680,32– 484 351,92	0	0	165 680,32– 484 351,92	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>b</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>b</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxen) in € <sup>b</sup>	Jahres-therapie-kosten in € <sup>c</sup>	Kommentar <sup>d</sup>
Rurioctocog alfa pegol	Alter 12 bis unter 18 Jahre	173 472,00– 225 897,36	0	0	173 472,00– 225 897,36	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel.
	Erwachsene	243 053,20– 294 513,44	0	0	243 053,20– 294 513,44	
Simoctocog alfa	Alter unter 6 Jahre	40 626,00– 92 261,28	0	0	40 626,00– 92 261,28	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel.
	Alter 6 bis unter 12 Jahre	61 507,52– 181 116,93	0	0	61 507,52– 181 116,93	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	101 000,14– 299 594,79	0	0	101 000,14– 299 594,79	
	Erwachsene	141 626,14– 414 562,71	0	0	141 626,14– 414 562,71	
Turoctocog alfa	Alter unter 6 Jahre	47 916,96– 110 722,32	0	0	47 916,96– 110 722,32	Die Angaben des pU zu den Obergrenzen der Arzneimittelkosten für die Altersgruppen 6 bis unter 12 Jahre, 12 bis unter 18 Jahre sowie für Erwachsene sind überschätzt. Die übrigen Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel.
	Alter 6 bis unter 12 Jahre	94 386,24– 219 744,57	0	0	94 386,24– 219 744,57	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	119 070,12– 355 168,23	0	0	119 070,12– 355 168,23	
	Erwachsene	165 540,96– 468 445,23	0	0	165 540,96– 468 445,23	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>b</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>b</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxen) in € <sup>b</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>c</sup>	Kommentar <sup>d</sup>
Turoctocog alfa pegol	Alter 12 bis unter 18 Jahre	212 728,88	0	0	212 728,88	Die Angabe des pU zu den Arzneimittelkosten für die Altersgruppe 12 bis unter 18 Jahre ist plausibel. Für die Erwachsenen ist die Angabe überschätzt.
	Erwachsene	276 369,73	0	0	276 369,73	
aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII (Fanhdi)	Alter unter 6 Jahre	32 627,68– 74 259,57	0	0	32 627,68– 74 259,57	Die Angabe des pU zur Untergrenze der Arzneimittelkosten für Erwachsene ist überschätzt. Die übrigen Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel.
	Alter 6 bis unter 12 Jahre	49 506,38– 143 426,25	0	0	49 506,38– 143 426,25	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	81 000,68– 239 609,22	0	0	81 000,68– 239 609,22	
	Erwachsene	113 628,36– 335 794,02	0	0	113 628,36– 335 794,02	
<p>a. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie plasmatische oder rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate, eingesetzt als Routineprophylaxe, benannt. Der pU stellt in Übereinstimmung hierzu die Jahrestherapiekosten für die rekombinanten Faktor-VIII-Wirkstoffe Damoctocog alfa pegol [7], Efmorotocog alfa [8], Lonoctocog alfa [9], Morotocog alfa [10], Octocog alfa (an den Beispielen Kovaltry [11] und Advate [12]), Rurioctocog alfa pegol [13], Simotocog alfa [14], Turoctocog alfa [15], Turoctocog alfa pegol [16] und für humanplasmatische Faktor-VIII-Präparate (am Beispiel Fanhdi [17]) dar.</p> <p>b. Der pU liefert keine expliziten Angaben zu dieser Kostenart. Die Angaben ergeben sich aus eigener Prüfung der Arzneimittelkosten und der Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten und beziehen sich nur auf die männliche Bevölkerung.</p> <p>c. Angaben des pU. Sie beziehen sich nur auf die männliche Bevölkerung.</p> <p>d. Die Kommentare gelten für die vom pU vorgenommene Rundung (sofern zutreffend) der Anzahl der Behandlungstage pro Jahr. Bei abweichender Rundung weichen die Kosten entsprechend ab.</p> <p>e. Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor-VIII-substitutionspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Dem pU zufolge ist eine Einschränkung der Patientenpopulation nicht zu erwarten. Er macht keine quantitativen Angaben zu Versorgungsanteilen.

### II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Roche. Fachinformation Hemlibra [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021961>.
2. Roche Pharma. Epidemiologisches Modell zur Schätzung der Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A, für die eine Prophylaxe klinisch angezeigt ist. 2022.
3. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand (Stichtag 31.12); Tabelle 12411-0006 [online]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1668183752394&code=12411#abreadcrumb>.
4. Erdmann F, Spix C, Katalinic A et al. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021.
5. National Cancer Institute. Joinpoint Trend Analysis Software [online]. URL: <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>.
6. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060; Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 2022. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?__blob=publicationFile).
7. Bayer Pharma. Fachinformation Jivi (Damoctocog alfa pegol), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Stand November 2020.
8. Swedish Orphan Biovitrum. Fachinformation ELOCTA (Efmoroctocog alfa): Stand Januar 2021.
9. C. S. L. Behring. Fachinformation AFSTYLA (Lonoctocog alfa): Stand Juni 2022.
10. Pfizer. Fachinformation ReFacto AF (Moroctocog alfa): Stand Oktober 2020.
11. Bayer Pharma. Fachinformation Kovaltry (Octocog alfa), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Stand Juni 2022.
12. Takeda. Fachinformation ADVATE (Octocog alfa): Stand Juli 2022.
13. Baxalta Innovations. Fachinformation ADYNOVI (Rurioctocog alfa pegol): Stand: Januar 2022.
14. Octapharma A. B. Fachinformation Nuwiq (Simoctocog alfa): Stand Januar 2022.
15. Novo Nordisk A. S. Fachinformation NovoEight (Turoctocog alfa): Stand Oktober 2020.

16. Novo Nordisk A. S. Fachinformation Esperoct (Turoctocog alfa pegol): Stand Juli 2022.

17. Grifols Deutschland. Fachinformation Fanhdi (humaner Faktor VIII und VWF): Stand Februar 2022.

18. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. URL: [https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg\\_isgbe5.prc\\_menu\\_olap?p\\_uid=gast&p\\_aid=38192814&p\\_sprache=D&p\\_help=0&p\\_indnr=223&p\\_indsp=&p\\_ityp=H&p\\_fid=Y3](https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=38192814&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=Y3).