

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Simoctocog alfa (Nuwiq<sup>®</sup>)*

Octapharma GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 28.10.2014

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	12
1.5.1 Zusatznutzen Ergebnisse aus klinischen Studien .....	16
1.5.2 Zusatznutzen – Bildung inhibitorischer Antikörper .....	17
1.5.3 Zusatznutzen – Ergänzungen zur Pathogensicherheit .....	17
1.5.4 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.....	18
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	29

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Ergebnisse auf Endpunktebene und Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-10: Ratios der AUCnorm, CHR Assay; PK-PP-Population.....	16
Tabelle 1-11: Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Simoctocog alfa .....	22
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	24
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	25
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Plasmatische Gerinnung – vereinfachtes Modell (Quelle: eigene Darstellung).....	9
Abbildung 2: Verlauf der gemessenen FVIII:C-Spiegel (CHR- Assay) standardisiert nach der Dosis von 50 IU/kg in der Studie GENA-01 .....	16
Abbildung 3: Substitutionspflichtige Hämophilie-A-Patienten .....	20

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADR	Nebenwirkungen (adverse drug reactions)
$\alpha$ -Gal	Gal- $\alpha$ 1-3Gal $\beta$ 1-4GlcNAc-R
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area under the concentration curve, Fläche unter der Kurve
AUCnorm	Fläche unter der Kurve normiert auf die verabreichte Dosis
BE	Bleeding Episode (=Blutungereignis, Blutungsepisode)
CHR (assay)	Chromogenic (assay); chromogener Test
CL	Clearance
C <sub>max</sub>	Maximale Plasmakonzentration
FV	Blutgerinnungsfaktor V
FVa	Aktivierter Blutgerinnungsfaktor V
FVII	Blutgerinnungsfaktor VII
FVIIa	Aktivierter Blutgerinnungsfaktor VII
FVIII	Blutgerinnungsfaktor VIII
FVIII:C	Faktor-VIII-Gerinnungsaktivität
FIX	Blutgerinnungsfaktor IX
FIXa	Aktivierter Blutgerinnungsfaktor IX
FX	Blutgerinnungsfaktor X
FXa	Aktivierter Blutgerinnungsfaktor X
FXIII	Blutgerinnungsfaktor XIII
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
h	Stunde
I.E.	Internationale Einheit
IVR	In vivo recovery (Wiederfindungsrate)
kg	Kilogramm
ml	Milliliter
MRT	Mean residence time (=mittlere Verweildauer)
MW	Mittelwert
Neu5Gc	N-Glycolylneuraminsäure

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

nm	Nanometer
PTM	Posttranslationale Modifikation(en)
PTP	Previously treated patient(s), bisher nicht mit Faktor-VIII-Konzentraten behandelte Patienten
PUP	Previously untreated patient(s), bereits mit Faktor-VIII-Konzentraten behandelte Patienten
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
T <sub>1/2</sub>	Halbwertszeit
V <sub>ss</sub>	Verteilungsvolumen im Steady State
vWF	von-Willebrand-Faktor
ZVK	Zentraler Venenkatheter

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Octapharma GmbH
<b>Anschrift:</b>	Elisabeth-Selbert-Straße 11 40764 Langenfeld

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Wolfgang Fliegner
<b>Position:</b>	Market Access Manager Informationsbeauftragter
<b>Adresse:</b>	Elisabeth-Selbert-Straße 11 40764 Langenfeld
<b>Telefon:</b>	Tel. +49/2173/917-214
<b>Fax:</b>	Fax +49/2173/917-111
<b>E-Mail:</b>	wolfgang.fliegner@octapharma.de

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	<b>Octapharma AB</b>
<b>Anschrift:</b>	<b>Elersvägen 40 112 75 Stockholm Schweden</b>

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Simoctocog alfa</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Nuwiq®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>B02BD02</b>

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Simoctocog alfa („human-cl rhFVIII“) ist ein rekombinanter Gerinnungsfaktor (Faktor VIII) der vierten Generation.

Simoctocog alfa gehört zur pharmakotherapeutischen Gruppe der Antihämorrhagika und ersetzt fehlenden Gerinnungsfaktor VIII in Patienten, die unter Hämophilie A leiden.

Blutgerinnungsfaktor VIII spielt eine essentielle Rolle in der Gerinnungskaskade. Nach der Infusion bindet Simoctocog alfa (Faktor VIII) an den von-Willebrand-Faktor (vWF) im Blut des Patienten. Der Faktor-VIII/vWF-Komplex besteht aus zwei Proteinen (Faktor VIII und vWF) mit unterschiedlichen physiologischen Funktionen. Aktivierter Faktor VIII wirkt als Cofaktor für aktivierten Faktor IX, wodurch die Umwandlung von Faktor X zu aktiviertem Faktor X beschleunigt wird (s. Abbildung 1).

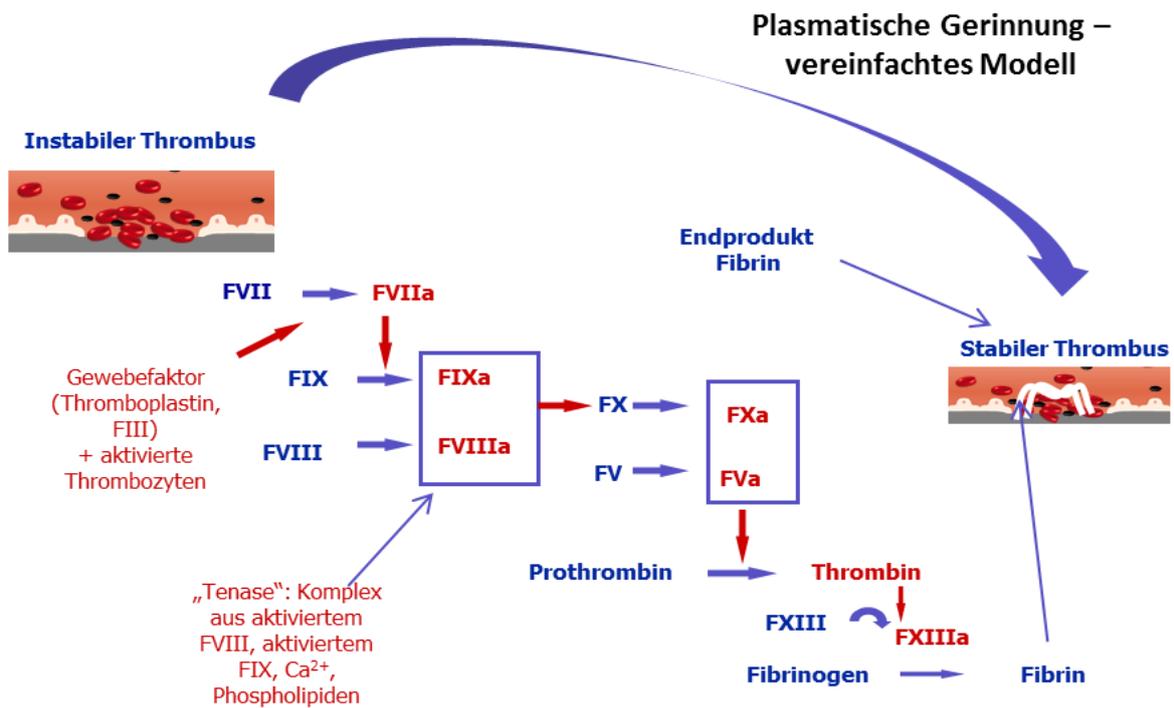


Abbildung 1: Plasmatische Gerinnung – vereinfachtes Modell (Quelle: eigene Darstellung)

Aktivierter Faktor X katalysiert die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Thrombin wiederum katalysiert die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin, wodurch dann ein Gerinnsel gebildet und die Blutung gestillt wird.

Alle zugelassenen Faktor-VIII-Präparate werden zur Substitution fehlenden Gerinnungsfaktors VIII beim Patienten eingesetzt. Der Wirkmechanismus unterscheidet sich nicht von dem Wirkmechanismus von Simoctocog alfa (Nuwiq®).

Simoctocog alfa unterscheidet sich jedoch strukturell von den genannten Präparaten, in Bezug auf den Herstellungsprozess und hinsichtlich der Affinität zu vWF.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
„Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Nuwiq kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.“	22.07.2014	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Hämophilie A	Octocog alfa (Kogenate <sup>®</sup> , Helixate <sup>®</sup> NexGen, Advate <sup>®</sup> , Recombinate AF <sup>®</sup> )
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Alle Faktor-VIII-Präparate sind uneingeschränkt für das Anwendungsgebiet A des vorliegenden Dossiers zugelassen und entsprechen dem allgemein anerkannten Stand des medizinischen Wissens.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie Faktor-VIII-Präparate festgelegt. Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Zielpopulation um „substitutionspflichtige“ Patienten handelt.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie kommen grundsätzlich sowohl rekombinante als auch plasmatische Faktor-VIII-Präparate in Frage. Faktor-VIII-Präparate werden generell in diese zwei Gruppen – rekombinant und plasmatisch – eingeteilt. Basis für diese Differenzierung sind grundsätzliche Unterschiede im Herstellungsprozess (verwendetes Ausgangsmaterial), aus denen sich ein unterschiedliches Risiko einer Pathogenübertragung ergibt. Vor diesem Hintergrund ist für die Nutzenbewertung eines rekombinanten Produktes wie Simoctocog alfa nur ein rekombinantes Faktor-VIII-Präparat geeignet.

Direkt vergleichende Studien liegen zum Nachweis der Bioäquivalenz für Kogenate<sup>®</sup> (Octocog alfa) als zweckmäßige Vergleichstherapie vor. Deswegen wurde von den rekombinanten Gerinnungsfaktoren (Faktor VIII) Octocog alfa als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Für Simoctocog alfa konnte in zwei RCT (GENA-01 und GENA-09) gezeigt werden, dass Bioäquivalenz mit Octocog alfa (Kogenate®) besteht.

Die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit wurde in 5 Studien (GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09, GENA-04) gezeigt.

Simoctocog alfa ist ein sicherer und sehr gut verträglicher Wirkstoff, der anderen Faktor-VIII-Präparaten in keinem Bereich unterlegen ist.

Tabelle 1-8: Ergebnisse auf Endpunktebene und Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Endpunkt-kategorie/ Endpunkt	Operationalisie- rung	Ergebnis/Effektschätzer/Spanne der beobachteten Mittelwerte	Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie
<b>Mortalität</b>			
Mortalität	Todesfälle	1 Todesfall in 1 Studie, kein Zusammenhang mit Simoctocog alfa	Vergleichbare Ergebnisse
<b>Morbidität</b>			
Pharmako- kinetik, Vergleich mit Kogenate®	Ratio AUCnorm	0,92 [0,85; 1,00] <sup>a</sup>	Ergebnis: Pharmakokinetisches Profil der Substanzen ist vergleichbar.
	Ratio C <sub>max</sub> norm	1,01 [0,97; 1,05] <sup>a</sup>	
	Ratio IVR	1,01 [0,97; 1,05] <sup>a</sup>	
	Ratio T <sub>1/2</sub>	0,83 [0,76; 0,91] <sup>a</sup>	
	Ratio MRT	0,84 [0,79; 0,89] <sup>a</sup>	
	Ratio CL	1,09 [1,00; 1,18] <sup>a</sup>	
	Ratio V <sub>ss</sub>	0,93 [0,87; 1,00] <sup>a</sup>	
Pharmako- kinetik, CHR- Assay (Daten aus der pivotalen Studie)	AUC (h*I.E./ml)	MW (SD): 22,6±7,8 Median (Spanne): 22,3 (8,37–38,1)	Kein zusätzlicher Vergleich nicht adjustierter Ergebnisse durchgeführt, da Daten aus RCT vorliegen.
	IVR (%/I.E./kg)	MW (SD): 2,50±0,37 Median (Spanne): 2,46 (1,67–3,15)	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

GENA-01 <sup>b</sup> ; 22 Patienten; Alter 12–65)	T <sub>1/2</sub> (h)	MW (SD): 14,7±9,96 Median (Spanne): 12,5 (5,41–55,6)	
	CL (ml/h/kg)	MW (SD): 2,94±1,18 Median (Spanne): 2,66 (1,54–6,44)	
Pharmakokinetik, CHR-Assay (Daten aus der pivotalen Studie GENA-03; 13 Patienten; Alter 2–5)	AUC (h*I.E./ml)	MW (SD): 11,7±5,30 Median (Spanne): 10,5 (4,91–23,8)	
	IVR (%/I.E./kg)	MW (SD): 1,87±0,27 Median (Spanne): 1,82 (1,53–2,43)	
	T <sub>1/2</sub> (h)	MW (SD): 9,49±3,32 Median (Spanne): 8,16 (4,29–17,3)	
	CL (ml/h/kg)	MW (SD): 5,40±2,37 Median (Spanne): 5,11 (2,26–10,9)	
Pharmakokinetik (Daten aus der pivotalen Studie GENA-03; 12 Patienten; Alter 6–12)	AUC (h*I.E./ml)	MW (SD): 13,2±3,43 Median (Spanne): 12,8 (7,83–19,1)	
	IVR (%/I.E./kg)	MW (SD): 1,88±0,44 Median (Spanne): 1,94 (1,16–2,63)	
	T <sub>1/2</sub> (h)	MW (SD): 9,99±1,88 Median (Spanne): 9,90 (7,58–14,1)	
	CL (ml/h/kg)	MW (SD): 4,33±1,21 Median (Spanne): 4,22 (2,82–6,87)	
Wirksamkeit der Behandlung	BE-Behandlungen, die mit „ausgezeichnet“ oder „gut“ bewertet wurden [%]	61,7–100 %	Vergleichbare Ergebnisse <sup>c</sup>
	BE-Behandlungen, die mit „kein Effekt“ bewertet wurden [%]	0–8,1 %	Vergleichbare Ergebnisse <sup>c</sup>
	BE-Behandlungen, die zur Behandlung 1–2 Infusionen benötigten	81,3–96,8 %	Vergleichbare Ergebnisse <sup>c</sup>
	Verbrauch an Faktor-VIII-Präparat pro BE (IU/kg)	36,6–95,9	Vergleichbare Ergebnisse <sup>c</sup>
Wirksamkeit der Prophylaxe	Monatliche Blutungsraten unter Prophylaxe	0,11–0,34 BE/Monat	Vergleichbare Ergebnisse <sup>c</sup>
	Wirksamkeit der Prophylaxe, die mit „ausgezeichnet“ oder „gut“ bewertet wurde.	86,4–100%	Keine Auswertung für Octocog alfa vorhanden.
	Wirksamkeit der	0–4,5 %	Keine Auswertung für

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Prophylaxe, die mit „schlecht“ bewertet wurde.		Octocog alfa vorhanden.
Prophylaxe im Rahmen von chirurgischen Eingriffen	Bewertung der Prophylaxe als „ausgezeichnet“ oder „gut“	97,0 % <sup>d</sup>	Vergleichbare Ergebnisse <sup>c</sup>
<b>Sicherheit und Verträglichkeit</b>			
Unerwünschte Ereignisse	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	11,1–65,6 %	Vergleichbare Ergebnisse, etwas höhere Raten (30-93,5 %)
	Spezielle Sicherheitsrisiken	<b>Keine</b> schwerwiegenden Sicherheitsrisiken für PTPs.	Keine schwerwiegenden Sicherheitsrisiken für PTPs.
	Nebenwirkungen	<b>Keine</b> Nebenwirkungen, die als „häufig“ <sup>ch</sup> oder „sehr häufig“ <sup>ch</sup> klassifiziert sind.	Bei Kogenate <sup>®</sup> traten „häufig“ auf <sup>f, h</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reaktionen an der Injektionsstelle</li> <li>• Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut</li> </ul> Bei Advate <sup>®</sup> traten „häufig“ auf <sup>f, h</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kopfschmerzen</li> <li>• Fieber</li> </ul> Bei Recombinate AF <sup>®</sup> traten „häufig“ auf <sup>f, h</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schüttelfrost</li> </ul>
	Nebenwirkungen (ADR=adverse drug reactions; unerwünschte Ereignisse, für die eine Kausalität zur Studienmedikation mit mindestens „möglich“ beurteilt wurde)	3,7 % <sup>d</sup> (5/135 Patienten) 8 Ereignisse in 135 Patienten <sup>d</sup> (entspricht 0,06 Ereignissen/Patient)	Kogenate <sup>®</sup> : 17,8 % <sup>f</sup> (13/73 Patienten) 24 Ereignisse in 73 Patienten <sup>f</sup> (entspricht 0,33 Ereignissen/Patient)  Advate <sup>®</sup> : keine konkrete Angabe zur Anzahl an Patienten mit Ereignissen <sup>f</sup> 93 Ereignisse in 418 Patienten <sup>f</sup> (entspricht 0,22 Ereignissen/Patient <sup>i</sup> )  Recombine AF <sup>®</sup> : keine konkrete Angabe <sup>f</sup>
Überempfindlichkeitsreaktionen	In den Studien mit Simoctocog alfa <sup>d</sup> (insgesamt 135 Patienten) sind <b>keine</b> anaphylaktischen Reaktionen aufgetreten.	Sowohl für Kogenate <sup>®</sup> als auch für Advate <sup>®</sup> und Recombinate AF <sup>®</sup> wurden (lt. Fachinformationen) schwere allergische Reaktionen (inklusive	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

			anaphylaktischer Reaktionen) beobachtet. <sup>g</sup>
	Bildung inhibitorischer Antikörper bei PTPs	In den Studien mit Simoctocog alfa <sup>d</sup> (insgesamt 135 Patienten) sind <b>keine</b> inhibitorischen Antikörper aufgetreten	0–1 % <sup>e</sup>
	Bildung inhibitorischer Antikörper bei PUPs	Zum derzeitigen Zeitpunkt sind keine Daten für Simoctocog alfa verfügbar.	13,5–38,8 % (unter Ausschluss der ersten PUP-Studie: 31–38,8 %)

<sup>a</sup>Ergebnis der Metaanalyse der Ergebnisse der Studien GENA-01 und GENA-09 und 90%-Konfidenzintervall

<sup>b</sup>Die Ergebnisse der Studien GENA-09 stimmen mit den Ergebnissen der Studie GENA-01 überein (Bioäquivalenz mit Kogenate<sup>®</sup>), die absoluten Werte der pharmakokinetischen Parameter sind jedoch unterschiedlich. Bei GENA-09 handelt es sich um eine supportive Studie, die an einem einzigen Zentrum mit einem besonderen Patientenkollektiv (in der Vergangenheit unzureichend behandelte Patienten) durchgeführt wurde. Daher werden an dieser Stelle (Zusammenfassung) der Übersichtlichkeit halber nur die Werte aus der pivotalen Zulassungsstudie GENA-01 dargestellt. Die entsprechenden Ergebnisse der Studie GENA-09 finden sich in Modul 4.3.1.

<sup>c</sup>Die angegebene Einschätzung basiert auf den von Zulassungsbehörden verfassten (z. B. EPAR) oder genehmigten (FI, Produktinformation) Dokumenten. Konkrete Daten zu Recombinate AF<sup>®</sup> sind aufgrund der Unvollständigkeit der Daten bei Wirksamkeitseindpunkten nicht berücksichtigt.

<sup>d</sup>Ergebnis aus den Studien GENA-01, GENA-03, GENA-08, GENA-09 und GENA-04 gemeinsam. Die geplante Interimsanalyse der laufenden Studie GENA-21 (nachdem 30 Patienten die Abschlussvisite absolviert haben, 6 Monate nach Beginn der prophylaktischen Behandlung) ist bereits ausgewertet. Bei den 30 beobachteten Patienten wurde bei keinem Patienten eine Nebenwirkung oder die Bildung von Inhibitoren berichtet.

<sup>e</sup>Daten aus den Zulassungsstudien der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Kogenate<sup>®</sup> 0/71 Patienten (0 %), Advate<sup>®</sup> 1/108 Patienten (1 %), Recombinate AF<sup>®</sup> 0/71 Patienten (0 %)

<sup>f</sup>Quelle: Fachinformation

<sup>g</sup>Angaben zur Häufigkeit der aufgetretenen Überempfindlichkeitsreaktionen sind in den Fachinformationen zu Advate<sup>®</sup> und Recombinate AF<sup>®</sup> nicht enthalten, bei Kogenate<sup>®</sup> sind sie als „selten“ klassifiziert

<sup>h</sup>sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ )

<sup>i</sup>Angaben inklusive Bildung inhibitorischer Antikörper bei PUPs, nach Abzug von 16 Inhibitorfällen ergibt sich eine Rate von 0,18 Ereignissen/Patient

MW=Mittelwert; SD=Standard Deviation (Standardabweichung)

*Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Hämophilie A	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

### 1.5.1 Zusatznutzen Ergebnisse aus klinischen Studien

Für Simoctocog alfa konnte in zwei RCT (GENA-01 und GENA-09) gezeigt werden, dass Bioäquivalenz mit Octocog alfa (Kogenate®) besteht. Abbildung 1 zeigt beispielhaft den vergleichbaren Verlauf der Plasmakonzentrationen über die Zeit von Simoctocog alfa und Octocog alfa (Beispiel aus GENA-01, Vergleichspräparat ist Kogenate®). In Tabelle 1-10 sind als Beispiel die Ergebnisse der Einzelstudien für die AUCnorm dargestellt (primärer Endpunkt der Studien).

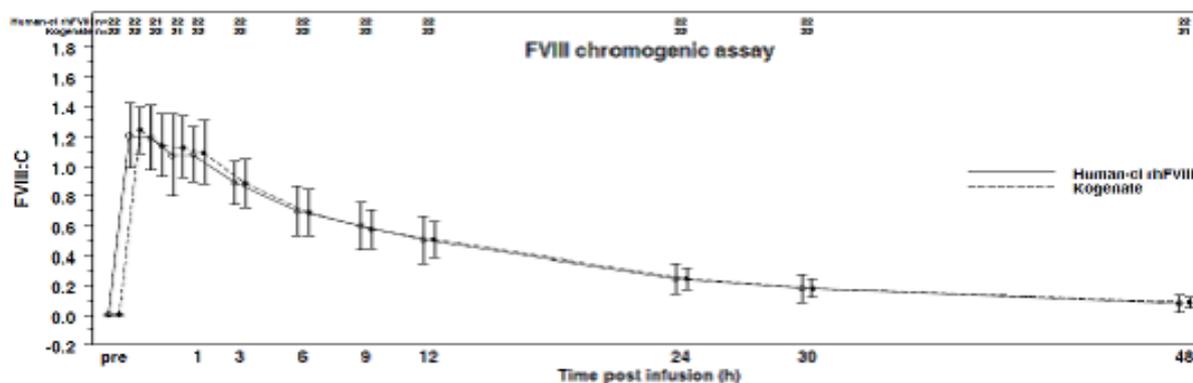


Abbildung 2: Verlauf der gemessenen FVIII:C-Spiegel (CHR- Assay) standardisiert nach der Dosis von 50 IU/kg in der Studie GENA-01

Tabelle 1-10: Ratios der AUCnorm, CHR Assay; PK-PP-Population

Datengrundlage	Parameter	Geometrisches Mittel [90 % KI]	Ergebnis der Metaanalyse [90 % KI]
GENA-01; PK-PP-Population, N=22	Ratio AUCnorm	0,98 [0,87; 1,11]	
GENA-09; PK-PP-Population, N=22	Ratio AUCnorm	0,88 [0,82; 0,96]	
GENA-01 und GENA-09	Ratio AUCnorm		0,92 [0,85; 1,00]

Die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit wurde in 3 pivotalen (GENA-01, GENA-03, GENA-08) und 2 supportiven Studien (GENA-09, GENA-04) gezeigt.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Zusammenfassend zeigen die Studienergebnisse, dass es sich bei Simoctocog alfa um ein neues Faktor-VIII-Präparat handelt, das im Vergleich mit etablierten Faktor-VIII-Präparaten sowohl in der Wirksamkeit als auch Sicherheit und Verträglichkeit mindestens gleichwertig ist.

Die Verträglichkeit von Nuwiq<sup>®</sup> (Simoctocog alfa) scheint entsprechend der Ergebnisse der Zulassungsstudien besser zu sein als die der Octocog-alfa-Präparate. In den Studien mit Simoctocog alfa sind keine anaphylaktischen Reaktionen beobachtet worden (für Octocog-alfa-Präparate sind solche Ereignisse bekannt). Auch Ex-Vivo-Untersuchungen mit Hilfe eines kommerziellen Test-Kits zur Quantifizierung der T-Zell-Antwort auf Proteintherapeutika zeigen ein niedriges Risiko von Immunogenität für Nuwiq<sup>®</sup> an.

### **1.5.2 Zusatznutzen – Bildung inhibitorischer Antikörper**

Derzeit läuft eine Studien (GENA-05) mit PUPs, die voraussichtlich 2018 abgeschlossen sein wird. Dann wird sich das immunogene Potential von Simoctocog alfa in Bezug auf die Bildung inhibitorischer Antikörper besser einschätzen lassen.

Abgesehen von Ergebnissen aus klinischen Studien konnte bereits *in vitro* gezeigt werden, dass die Bindungsaffinität zu vWF von Simoctocog alfa größer ist als die anderer rekombinanter Faktor VIII-Präparate. Als Konsequenz bindet Simoctocog alfa sofort an vWF anstatt frei im Blut zu zirkulieren, wodurch die Möglichkeit eines Angriffs durch das Immunsystem verringert wird.

Durch die Produktion in einer humanen Zelllinie hat das Produkt ausschließlich humane Glykosylierungen. Es fehlen nicht-menschliche Epitope wie

- Neu5Gc (die Sialinsäure N-Glykolylnneuraminsäure [„sialic acid N-glycolylneuraminic acid, (Neu5Gc)“]) und
- terminales  $\alpha$ -Gal (Gal $\alpha$ 1-3Gal $\beta$ 1-4GlcNAc-R),

die potentiell das immunogene Potential einer Substanz erhöhen können.<sup>1</sup>

Die Bildung inhibitorischer Antikörper führt im schlimmsten Fall zum kompletten Wirkverlust der Präparate, was mit schwerwiegenden Symptomen (Morbidität) einhergehen und im Extremfall bis zum Tod führen kann (Mortalität).

### **1.5.3 Zusatznutzen – Ergänzungen zur Pathogensicherheit**

Die vorgeschriebene Ableitung des Zusatznutzens auf Endpunktebene ist nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Simoctocog alfa umfassend darzustellen. In Bezug auf die Pathogensicherheit (Vermeidung eines Ereignisses, in Endpunkten nicht adäquat abbildbar) sind z. B. die im Herstellungsprozess implementierten Sicherheitsschritte zu berücksichtigen.

---

<sup>1</sup> Dadurch, dass die posttranslationalen Modifikationen (PTM) durch eine humane Zelllinie vorgenommen werden, werden für humane Proteine atypische Glykosylierungen wie Neu5Gc oder terminales  $\alpha$ -Gal vermieden.

Eine hohe Pathogensicherheit des Präparates wird durch mehrere voneinander unabhängige Verfahren gewährleistet:

- a) Auswahl der Ausgangsmaterialien
  - Keine Verwendung von Spenderblut, sondern Produktion in Zellkultur
  - Anzucht der Zellen in serumfreiem Medium
  - Keine tierischen oder humanen Materialien im Produktionsverfahren
- b) Testungen der Ausgangsmaterialien, Zwischenprodukte und des Bulks auf Pathogen-Kontaminationen
- c) Pathogeninaktivierungs und -entfernungsschritte im Herstellungsprozess
  - Virusinaktivierung durch Solvent-Detergent-Verfahren
  - Virus-/Prionenentfernung durch Nanofiltration mit 20nm-Filter

Durch die Verwendung eines rekombinanten Präparates, das mit zusätzlichen unabhängigen Prozessschritten eine optimale Pathogensicherheit gewährleistet, wird den Patienten ein sicheres Gefühl für die dauerhafte Behandlung ihrer Erkrankung gegeben. Dadurch wird nicht nur eine Erhöhung der Sicherheit, sondern auch eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht.

#### **1.5.4 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Bioäquivalenz von Simoctocog alfa und Octocog alfa wurde belegt. Darauf aufbauend wurde die vergleichbare klinische Wirksamkeit dargestellt. Es gibt Hinweise darauf, dass Nuwiq® besser verträglich ist als die Octocog-alfa-Präparate.

Der Zusatznutzen von Simoctocog alfa ergibt sich aus dem innovativen Herstellungsprozess, der als Kernelement die Produktion in einer humanen Zelllinie und effektive Schritte zur Pathogeninaktivierung und -abreicherung beinhaltet. Die Produktion in der humanen Zelllinie führt dazu, dass das fertige Produkt vollständig sulfatiert und frei von atypischen Glykosylierungen ist, die das immunogene Potential erhöhen können.

Der Zusatznutzen von Simoctocog alfa liegt in der relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen (Bildung von Inhibitoren) und der bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen begründet. Zum derzeitigen Zeitpunkt liegen noch keine Studienergebnisse zur Bildung inhibitorischer Antikörper vor, das Sicherheitsprofil wurde in einarmigen nicht kontrollierten Studien untersucht. Damit lässt die wissenschaftliche Datenlage zum derzeitigen Zeitpunkt keine Quantifizierung des Zusatznutzens zu, das Ausmaß ist entsprechend § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV jedoch beträchtlich.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Einen Beleg, der nach Kriterien wissenschaftlicher Evidenz der höchsten Stufe erfolgt, kann es für diese Vorteile nicht geben. Entsprechend § 5 Absatz 7 Nr. 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist ein Zusatznutzen, der zwar vorliegt, dessen Ausmaß auf Basis der vorliegenden wissenschaftlichen Datengrundlage jedoch nicht bewertet werden kann, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.

Daher ergibt sich zusammenfassend für Simoctocog alfa einen **Anhaltspunkt** für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Ausmaß beträchtlich)**.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Simoctocog alfa ist für Hämophilie-A-Patienten jeder Altersgruppe zugelassen.

In der Fachinformation ist keine Einschränkung der Behandlung auf eine bestimmte Verlaufsform (mild, moderat, schwer) vorgenommen. Patienten, die akut von einer Blutungsepisode betroffen sind, werden unabhängig von dem Schweregrad der Erkrankung mit Faktor-VIII-Präparaten behandelt. Eine Prophylaxe ist bei Patienten mit milder Hämophilie und bei Patienten mit moderater Hämophilie oft nicht notwendig. Die Notwendigkeit der Substitutionstherapie ist dabei von der individuellen Blutungsneigung des Patienten abhängig. Patienten mit schwerer Hämophilie A hingegen benötigen in der Regel nicht nur bei akuten Blutungsereignissen eine Behandlung, sondern auch eine dauerhafte Prophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten.

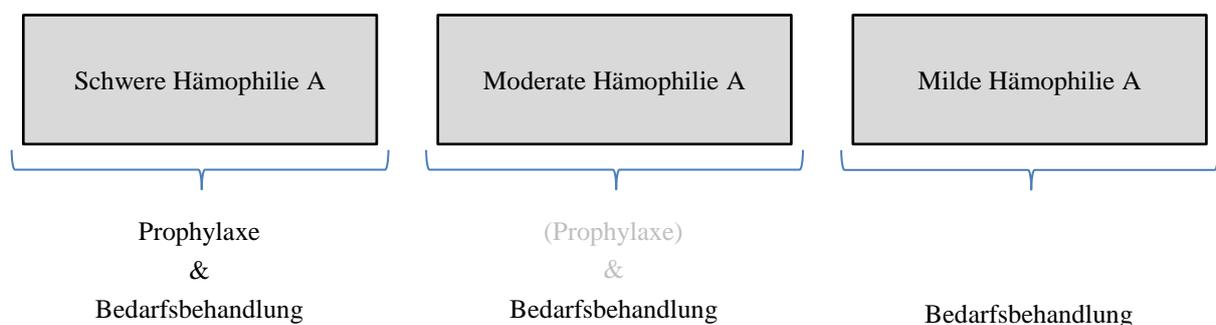


Abbildung 3: Substitutionspflichtige Hämophilie-A-Patienten

Vor diesem Hintergrund ist es klar, dass die Behandlung nicht auf einen Schweregrad eingeschränkt sein kann. Zielpopulation sind dennoch nicht alle Hämophilie-A-Patienten, sondern „Faktor-VIII-substitutionspflichtige“ Hämophilie-A-Patienten, nämlich die, für die eine Behandlung mit Faktor-VIII-Präparaten angezeigt ist.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das*

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

*Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Hämophilie A wird durch einen Gendefekt verursacht und ist eine unheilbare Krankheit. Methoden der Gentherapie, die zu einer Heilung der Erkrankung führen sollen, sind in der Erforschung.

Ein neben der Heilung weiterer ungedeckter therapeutischer Bedarf ist die Entwicklung einer oralen Therapieform, sowie Therapien, die seltener angewendet werden müssen.

Die Prävention und die Behandlung von Blutungen erfolgt derzeit durch Substitutionstherapie mit fehlendem Faktor VIII. Somit ist der akute therapeutische Bedarf eine Reduktion der Risiken, die mit der aktuellen Therapie mit Faktor-VIII-Präparaten assoziiert sind:

- Potentielle Übertragung von Pathogenen
- Bildung inhibitorischer Antikörper.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Simoctocog alfa

<b>Bedarf</b>	<b>Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Simoctocog alfa</b>	
Heilung	Dieser Bedarf wird durch Simoctocog alfa nicht gedeckt.	-
Patientenfreundlicherer Applikationsweg	Dieser Bedarf wird durch Simoctocog alfa nicht gedeckt	-
Geringes Risiko der Pathogenübertragung	Deckung des Bedarfs durch: a) Auswahl der Ausgangsmaterialien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Verwendung von Spenderblut (Produktion in Zellkultur)</li> <li>• Anzucht der Zellen mit serumfreien Medium</li> <li>• keine Verwendung von tierischen oder humanen Materialien</li> </ul> b) Testung der Ausgangsmaterialien, Zwischenprodukte und des Bulks auf Pathogen-Kontaminationen c) Pathogeninaktivierungs- und -entfernungsschritte im Herstellungsprozess: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Virusinaktivierung durch Solvent-Detergent-Verfahren</li> <li>• Virus-/Prionentfernung durch Nanofiltration mit 20nm-Filter</li> </ul>	+
Geringes Risiko der Bildung inhibitorischer Antikörper	Deckung des Bedarfs durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vermeidung von nicht-humanen Epitopen (<math>\alpha</math>-Gal, Neu5GC) durch die Produktion in einer humanen Zelllinie</li> <li>• Produkt mit hoher Affinität zu vWF, vollständige Sulfatierung</li> </ul>	+

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

<b>Anwendungsgebiet</b>		<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</b>
<b>Kodierung<sup>a</sup></b>	<b>Kurzbezeichnung</b>	
A	Hämophilie A	3.000-3.500

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Hämophilie A	Substitutionspflichtige Hämophilie-A-Patienten	Nicht quantifizierbar (beträchtlich)	3.000–3.500
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung Patientengruppe		
A	Hämophilie A Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie- Patienten (Patienten < 6 Jahre) – Prophylaxe	67.693,53 € – 266.200,95 €	10.154.030 € – 46.585.166 €
	Hämophilie A Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 6–12 Jahre) – Prophylaxe	133.862,67 € – 467.757,15 €	21.284.165 € – 87.002.830 €
	Hämophilie A Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 12–18 Jahre) – Prophylaxe	266.200,95 € – 797.080,29 €	47.117.568 € – 164.198.540 €
	Hämophilie A Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten ≥ 18 Jahre) – Prophylaxe	467.757,15 € – 930.942,96 €	1.175.941.475 € – 2.730.455.702 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Die Bedarfsbehandlung erfolgt patientenindividuell und abhängig von der Situation und ist dementsprechend in Tabelle 1-14 nicht berücksichtigt.

*Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
1.254.497.238 € – 3.028.242.238 €

Simoctocog alfa ist nur für ein Anwendungsgebiet zugelassen. Daher sind die Angaben in Tabelle 1-14 und Tabelle 1-15 identisch.

*Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Alle Patientengruppen der Zielpopulation haben einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen. Deswegen entsprechen die Angaben in den folgenden Tabellen Tabelle 1-16 und Tabelle 1-17 mit den Angaben in den entsprechenden Tabellen für die gesamte Zielpopulation Tabelle 1-14 und Tabelle 1-15 identisch.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Hämophilie A	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten < 6 Jahre) – Prophylaxe	67.693,53 € – 266.200,95 €	10.154.030 € – 46.585.166 €
		Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 6 – 12 Jahre) – Prophylaxe	133.862,67 € – 467.757,15 €	21.284.165 € – 87.002.830 €
		Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 12 – 18 Jahre) – Prophylaxe	266.200,95 € – 797.080,29 €	47.117.568 € – 164.198.540 €
		Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten ≥ 18 Jahre) – Prophylaxe	467.757,15 € – 930.942,96 €	1.175.941.475 € – 2.730.455.702 €
				<b>1.254.497.238 € – 3.028.242.238 €</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
---

Die Bedarfsbehandlung erfolgt patientenindividuell und abhängig von der Situation und ist dementsprechend in Tabelle 1-16 nicht berücksichtigt.

Geben Sie in Tabelle 1-17 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-16.

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
1.254.497.238 € – 3.028.242.238 €

Geben Sie in Tabelle 1-18 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Hämophilie A	Octocog alfa (Kogenate <sup>®</sup> )	Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten < 6 Jahre) – Prophylaxe	63.072,78 € – 247.719,78 €	9.460.917 € – 43.350.962 €
			Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 6–12 Jahre) – Prophylaxe	124.621,17 € – 435.413,73 €	19.814.766 € – 80.986.954 €
			Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 12–18 Jahre) – Prophylaxe	247.719,78 € – 740.108,73 €	43.846.401 € – 152.462.398 €
			Faktor VIII	435.413,73 € –	1.094.630.117 € –

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

			substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten $\geq$ 18 Jahre) – Prophylaxe	864.729,90 €	2.536.252.797 €
					<b>1.167.752.201 € – 2.813.053.111 €</b>
A	Hämophilie A	Octocog alfa (Helixate <sup>®</sup> NexGen)	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten < 6 Jahre) – Prophylaxe	62.994,09 € – 246.931,05 €	9.449.114 € – 43.212.934 €
			Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 6–12 Jahre) – Prophylaxe	124306,41 € – 434.231,55 €	19.764.719 € – 80.767.068 €
			Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 12–18 Jahre) – Prophylaxe	246.931,05 € – 723.444,75 €	43.706.796 € – 149.029.619 €
			Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten $\geq$ 18 Jahre) – Prophylaxe	434.231,55 € – 847.751,16 €	1.091.658.117 € – 2.486.454.152 €
					<b>1.164.578.746 € – 2.759.463.773 €</b>
A	Hämophilie A	Octocog alfa (Advate <sup>®</sup> )	Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten < 6 Jahre) – Prophylaxe	75.058,17 € – 370.061,67 €	11.258.726 € – 64.760.792 €
			Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 6–12 Jahre) – Prophylaxe	129.915,36 € – 446.765,22 €	20.656.542 € – 83.098.331 €
			Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 12–18 Jahre) – Prophylaxe	258.304,50 € – 744.416,55 €	45.719.897 € – 153.349.809 €
			Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten $\geq$ 18 Jahre) – Prophylaxe	446.765,22 € – 874.331,91 €	1.123.167.763 € – 2.564.415.492 €
					<b>1.200.802.928 € – 2.865.624.424 €</b>
A	Hämophilie A	Octocog alfa	Faktor VIII	121.594,35 € –	18.239.153 € –

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		(Recombinate AF®)	substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten < 6 Jahre) – Prophylaxe	241.662,48 €	42.290.934 €
			Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 6–12 Jahre) – Prophylaxe	121.594,35 € – 483.324,96 €	19.333.502 € – 89.898.443 €
			Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten 12–18 Jahre) – Prophylaxe	241.662,48 € – 724.987,44 €	42.774.259 € – 149.347.413 €
			Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten (Patienten ≥ 18 Jahre) – Prophylaxe	483.324,96 € – 846.581,79 €	1.215.078.949 € – 2.483.024.390 €
					<b>1.295.425.863 € – 2.764.561.180 €</b>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

Die Bedarfsbehandlung erfolgt patientenindividuell und abhängig von der Situation und ist dementsprechend in Tabelle 1-18 nicht berücksichtigt.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Personal: Die Behandlung muss unter der Aufsicht eines in der Behandlung der Hämophilie erfahrenen Arztes erfolgen.

Patienten: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nuwiq® bei zuvor unbehandelten Patienten ist bisher noch nicht belegt.

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

Dosierung: Die Dosierung ist bei Erwachsenen und Kindern gleich; allerdings können bei Kindern kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen notwendig sein. Für Kinder unter 2 Jahren liegen keine Daten vor.

Die Dosis und Dauer der Substitutionstherapie richtet sich nach dem Schweregrad des Faktor-VIII-Mangels, dem Ort und Ausmaß der Blutung und dem klinischen Zustand des Patienten.

Übliche Dosen zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A sind 20 bis 40 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht in Abständen von 2 bis 3 Tagen. In manchen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

Kontrollen: Im Laufe der Behandlung ist es ratsam, eine angemessene Kontrolle des Faktor-VIII-Spiegels durchzuführen.

Weitere Überwachungsmaßnahmen oder anderweitig zu berücksichtigende Faktoren betreffen:

- Die mögliche Bildung von Inhibitoren (Hemmkörpern),
- Das Risiko ZVK-assoziiertes Komplikationen, einschließlich lokaler Infektionen, wenn ein zentraler Venenkatheter (ZVK) erforderlich ist,
- Den Natriumgehalt bei Patienten mit natriumkontrollierter Diät.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von Nuwiq® den Namen und die Chargennummer des Produkts zu dokumentieren, damit jederzeit ein Zusammenhang zwischen Patient und der Produktcharge hergestellt werden kann.

Wenn Überempfindlichkeitssymptome auftreten, sollten die Patienten angewiesen werden, das Arzneimittel sofort abzusetzen und ihren Arzt zu kontaktieren. Im Falle eines Schocks sind die medizinischen Standards für die Behandlung von Schockzuständen zu befolgen.

Art der Anwendung: Zur intravenösen Anwendung. Es wird empfohlen, nicht mehr als 4 ml pro Minute zu verabreichen.

Wechselwirkungen: Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Nuwiq® durchgeführt.

Schwangerschaft und Stillzeit: Es liegen keine Erfahrungen über die Anwendung von Nuwiq® bei Schwangeren und stillenden Müttern vor. Es liegen keine Daten zur Fertilität vor.

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

Es dürfen nur die mitgelieferten Infusionssets verwendet werden, da Therapieversagen als Folge einer Adsorption von humanem Gerinnungsfaktor VIII an der inneren Oberfläche mancher Infusionssets auftreten kann.

Haltbarkeit: 2 Jahre. Nach Rekonstitution wurde die chemische und physikalische Stabilität bei Lagerung bei Raumtemperatur für 24 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das gebrauchsfertige Arzneimittel sofort nach Rekonstitution verwendet werden. Die rekonstituierte Lösung ist bei Raumtemperatur aufzubewahren. Nach der Rekonstitution nicht kühlen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung: Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C). Nicht einfrieren. Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um das Produkt vor Licht zu schützen.